BioSCIENCE
Artigo de Revisão
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00023

# Análise de citocinas e CD68 na aorta: novos parâmetros para estudo da inflamação no diabete melito tipo 2

*Analysis of cytokines and CD68 in the aorta: new parameters for studying inflammation in type 2 diabetes mellitus*

Luciane Bittencourt Carias de Oliveira[1], Osvaldo Malafaia[1], Fernando Issamu Tabushi[1], Stephanie Rubianne Silva Carvalhal[2], Sérgio Ossamu Ioshii[2], Rodrigo Schuh[2], Laís Soares Rodrigues[2], Thomas Horlem[3], Nicolau Gregori Czeczko[1]

## RESUMO

Introdução: A patogênese das doenças cardiovasculares contemporâneas tem, na aterosclerose representação central. Elas podem ser definida como processo inflamatório de progressão lenta e associado a vários fatores causais. O processo fisiopatológico é caracterizado por complexa cascata inflamatória, iniciada por lesão do endotélio vascular, levando ao estreitamento e endurecimento vascular.

Objetivo: Revisar a presença de processo inflamatório sistêmico através da análise dos marcadores interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-a) na manifestação inflamatória tecidual em diferentes segmentos da artéria aorta.

Método: Revisão integrativa realizada nas bases de dados PubMed e Scielo. A busca utilizou as seguintes palavras-chave: "inflamação. aterosclerose. diabete melito tipo 2, CD68, IL-6,THFa, endotélio" e suas versões ao inglês Os critérios de inclusão compreenderam artigos de revisão, estudos experimentais, pesquisas pré-clínicas e clínicas, escritos em português e inglês e disponíveis em texto completo. Os artigos selecionados foram analisados com base nas tecnologias abordadas, perspectivas futuras e desafios mencionados, doenças referidas relacionados à ideia central do artigo.

Resultado: Foram avaliados 63 artigos.

Conclusão: As citocinas pró-inflamatórias, são exemplos de marcadores inflamatórios com expressão sorológica. Marcadores inflamatórios teciduais, como por exemplo o CD68, glicoproteína de ativação de macrófagos, identificada através de estudo imuno-histoquímico, podem permitir a avaliação do processo inflamatório vascular, especialmente no contexto da aterosclerose.

PALAVRAS-CHAVE: Inflamação. Aterosclerose. Diabete melito tipo 2. CD68. IL-6,THFa. Endotélio.

**Mensagem Central**

*Dentre os fatores de risco mais importantes na inflamação vascular, o diabete melito tipo 2 desempenha papel crucial. Esta inflamação, através do estresse oxidativo, dislipidemia e resistência à insulina, liga-se fortemente ao desenvolvimento e progressão da aterosclerose e, consequentemente, aumento significativo do risco de eventos cardiovasculares associados*

**Perspectiva**

*As citocinas pró-inflamatórias, são exemplos de marcadores inflamatórios com expressão sorológica. Marcadores inflamatórios teciduais, como por exemplo o CD68, glicoproteína de ativação de macrófagos - identificados através de estudo imuno-histoquímico - podem permitir a avaliação do processo inflamatório vascular, especialmente no contexto da aterosclerose.*

## ABSTRACT

Introduction: Atherosclerosis is a central element in the pathogenesis of contemporary cardiovascular diseases. Atherosclerosis can be defined as a slowly progressive inflammatory process associated with several causal factors. The pathophysiological process is characterized by a complex inflammatory cascade, initiated by vascular endothelial injury, leading to vascular narrowing and hardening.

Objective: To review the presence of a systemic inflammatory process through the analysis of interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha (TNF-a) markers in the inflammatory tissue manifestations in different segments of the aorta.

Method: An integrative review was carried out in the PubMed and Scielo databases. The search used the following keywords: "inflammation, atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus, CD68, IL-6, THFa, endothelium" and their English versions. Inclusion criteria included review articles, experimental studies, and preclinical and clinical research, written in Portuguese and English and available in full text. The selected articles were analyzed based on the technologies discussed, future prospects and challenges mentioned, and diseases related to the article's central idea.

Result: 63 articles were evaluated.

Conclusion: Pro-inflammatory cytokines are examples of inflammatory markers with serological expression. Tissue inflammatory markers, such as CD68, the macrophage activation glycoprotein, identified through immunohistochemical analysis, can allow the assessment of the vascular inflammatory process, especially in the context of atherosclerosis.

KEYWORDS: Inflammation. Atherosclerosis. Type 2 diabetes mellitus. CD68. IL-6, THFa. Endothelium.

[1]Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia, Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;
[2]Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;
[3]Departamento de Fisiologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001 | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: lucianecarias@gmail.com | Editor Associado: Ronaldo Mafia Cuenca

**Como citar**:
de Oliveira LBC, Malafaia O, Tabushi FS, Carvalhal SRS, Ioshii SO, Schuh R, Rodrigues LS, Horlem T, Czeczko NG. Análise de citocinas e CD68 na aorta: novos parâmetros para estudo da inflamação no diabete melito tipo 2. BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00023

## INTRODUÇÃO

A patogênese das doenças cardiovasculares contemporâneas tem, na aterosclerose representação central. Esta doença pode ser definida como processo inflamatório de progressão lenta e associado a vários fatores causais.[1] O processo fisiopatológico da aterosclerose, é caracterizado por complexa cascata inflamatória, iniciada por lesão do endotélio vascular, levando ao estreitamento e endurecimento vascular.[2]

O acometimento do processo inflamatório e aterosclerótico, ocorre, predominantemente, nas artérias de grande e médio calibre, como a aorta, coronárias, carótidas e ilíacas. Estas artérias são mais suscetíveis a lesões, devido ao fluxo turbulento e estresse hemodinâmico que ocorre nas bifurcações e curvaturas arteriais.[3] Estudos experimentais com ênfase na distribuição da aterosclerose ao longo da artéria aorta, ainda são reduzidos, e têm demonstrado ativação heterogênea de vias inflamatórias em seu eixo. As artérias de pequeno calibre (artérias de resistência) podem, também, serem acometidas, contribuindo para complicações microvasculares.[4]

Dentre os fatores de risco mais importantes na inflamação vascular, o diabete melito tipo 2 (DM2) desempenha papel crucial. Esta inflamação, através do estresse oxidativo, dislipidemia e resistência à insulina, está fortemente ligada ao desenvolvimento e progressão da aterosclerose, e, consequentemente, aumento significativo do risco de eventos cardiovasculares associados a ele. Predominantemente a hiperglicemia crônica, característica do DM2, desempenha importante papel no desencadeamento e perpetuação do estado inflamatório sistêmico.[5,6]

Estudos experimentais em ratos, através da utilização de modelos DM2 com o uso de estreptozotocina (STZ), substância mais amplamente utilizada para este fim, têm sido fundamentais para compreender como a hiperglicemia crônica leva à disfunção endotelial, e à subsequente inflamação, acelerando a aterosclerose em diabéticos.[7,8] Estes modelos têm servido de substrato para o estudo dos processos inflamatórios, ateroscleróticos, e relacionados à DM2, visando o controle glicêmico, a redução da inflamação e a prevenção de complicações cardiovasculares.

A análise da inflamação, através dos marcadores inflamatórios, é fundamental para a pesquisa científica. Estes marcadores permitem análises moleculares plasmáticas, e análises teciduais, em órgãos ou segmentos específicos, como, por exemplo, segmentos da artéria aorta.[9,10] Enquanto os marcadores inflamatórios sorológicos podem indicar manifestação sistêmica da inflamação, os marcadores teciduais têm a função de analisar a ocorrência de inflamação tecidual localizada.

As citocinas pró-inflamatórias, são exemplos de marcadores inflamatórios com expressão sorológica, sendo a interleucina-6, o fator de necrose tumoral alfa (TNF-a) e a interleucina-1, alguns dos mais relevantes para o estudo da inflamação e aterosclerose.[11,12]

Marcadores inflamatórios teciduais, como por exemplo o CD68, glicoproteína de ativação de macrófagos, identificada através de estudo imuno-histoquímico, podem permitir a avaliação do processo inflamatório vascular, especialmente no contexto da aterosclerose.

Assim, o objetivo desta revisão integrativa foi avaliar a presença de processo inflamatório sistêmico através da análise dos marcadores interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-a) na manifestação inflamatória tecidual em diferentes segmentos da artéria aorta.

## MÉTODO

Trata-se de revisão integrativa da literatura realizada nas bases de dados PubMed e Scielo. A busca utilizou as seguintes palavras-chave: "inflamação. aterosclerose. diabete melito tipo 2, CD68, IL-6,THFa, endotélio" e suas versões ao inglês Os critérios de inclusão compreenderam artigos de revisão, estudos experimentais, pesquisas pré-clínicas e clínicas, escritos em português e inglês e disponíveis em texto completo. Os artigos selecionados foram analisados com base nas tecnologias abordadas, perspectivas futuras e desafios mencionados, doenças referidas relacionados à ideia central do artigo, resultando em 63 artigos

## DISCUSSÃO

### Doenças cardiovasculares

O estudo denominado Escore de Framingham popularizou a idéia dos fatores de risco cardiovascular, condições ou comportamentos que aumentam as chances de ocorrer infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Os dados obtidos através deste estudo, geraram mais de 3.700 publicações em revistas médicas indexadas, e abordaram diversos fatores de risco para doenças cardiovasculares, como hipertensão, sedentarismo e obesidade. Estudos refinaram a idéia de colesterol "bom" e "mau" e, já em 1960, apontaram o tabagismo como importante fator de risco. Esse trabalho continua a se ramificar do coração para o cérebro, e até mesmo para o nível molecular, adaptando-se às demandas da ciência e sendo fonte valiosa de informações sobre a saúde cardiovascular.[13-16]

Com o intuito de analisar dados mais recentes, relacionados a essas doenças, foi lançada, em 2020, a Estatística Cardiovascular – Brasil[17] a qual incluiu capítulos abordando 5 condições específicas: doença cerebrovascular, doença arterial coronariana, cardiomiopatia e insuficiência cardíaca, e fibrilação atrial. A publicação segue a metodologia usada pela American Heart Association na produção anual da Heart Disease & Stroke Statistics Update[18], que também enfatiza dados epidemiológicos e de saúde pública. A atualização Estatística Cardiovascular – Brasil 2023[17], incluiu mais dados sobre aquelas doenças e trouxe novos capítulos sobre comportamentos e fatores de risco para as mulheres.

Através dos dados acima referidos, foi constatado que 2 principais doenças cardiovasculares se destacam das demais: 1) doença arterial coronariana no primeiro lugar no ranking das mais fatais no Brasil, registrando nos últimos 10 anos aumento de mais de 50% nas internações por infarto agudo do miocárdio, chegando à média de 90 mil casos anuais; e 2) no segundo lugar o

acidente vascular cerebral.[1] Os dados da OMS[19] quanto às DCVs, descrevem a repercussão na morbimortalidade populacional, na redução da expectativa de vida, e, também, na incapacidade laboral do indivíduo.

O conselho editorial do The Lancet Neurology, em sua publicação de 2024, e em parceria com a World Stroke Organization, enfatizaram a importância das atitudes comportamentais na prevenção do acidente vascular cerebral, que poderá causar até 10 milhões de mortes até 2050, recomendando ações urgentes para reversão desse cenário.[20]

**Inflamação e aterosclerose**

Alguns estudos pioneiros, sobre a inflamação crônica da aterosclerose, definiram-na como acúmulo de lipídeos, células inflamatórias e tecido conjuntivo nas artérias. Através de várias publicações, descreveram o complexo processo fisiopatológico da aterosclerose, abordando os mecanismos de formação das placas ateromatosas e o estreitamento e endurecimento progressivo das paredes arteriais, através da intrincada interação entre os componentes patogênicos da doença.[2,4,10,21-23]

A relação entre a imunidade e a aterosclerose foi abordada, também, por vários outros autores, que exaltaram a atuação da imunidade inata e adaptativa, e a participação de macrófagos e linfócitos na formação do processo aterosclerótico, além de definirem, também, a aterosclerose como resposta de células imunocompetentes contra lesões produtoras de citocinas pró-inflamatórias.[8,21,22]

Estudos descreveram que o início do processo inflamatório é caracterizado por disfunção endotelial, que propicia a infiltração e a retenção subendotelial de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) na camada íntima arterial.[24] Estes estudos destacam, também, que processo inflamatório crônico inicia-se logo após o nascimento, e persiste ao longo da vida. Durante este período, conforme descrito didaticamente por alguns estudos,[8,25] este processo é modulado pelo espectro dos fatores de risco modificáveis e não modificáveis. Os modificáveis são representados principalmente pela dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, DM2, sedentarismo e obesidade, e os não modificáveis pela idade avançada, sexo masculino e predisposição genética. A presença destes fatores influenciam o estabelecimento e, também, a evolução da inflamação.

Alguns autores descreveram que as LDL, ao serem retidas no espaço subendotelial, sofrem modificações oxidativas, através da redução na biodisponibilidade de óxido nítrico, e estimulam, de forma significativa, a evolução da resposta inflamatória local através do recrutamento de monócitos circulantes para a camada íntima arterial. Outros autores detalharam o processo em que, os monócitos circulantes migram para o espaço subendotelial, diferenciam-se em macrófagos e fagocitam as LDL oxidadas, transformando-as em células denominadas espumosas, repletas de lipídios. Estes autores abordaram, também, que estas células são componentes fundamentais nas lesões ateroscleróticas iniciais, e detalharam que este recrutamento de monócitos circulantes é facilitado através da expressão de moléculas de adesão celular no endotélio, como VCAM-1 (molécula de adesão celular vascular -1) e ICAM-1 (molécula de adesão intercelular-1).[26-30]

Vários trabalhos revisaram as etapas, descritas por outros autores na formação das placas ateroscleróticas, citando o recrutamento de monócitos, a diferenciação em macrófagos que fagocitam as LDL oxidadas, e a transformação deles em células espumosas, componentes-chave das lesões ateroscleróticas iniciais. Também foi ressaltado a participação de citocinas pró-inflamatórias, como TNFa, IL-1B e IL-6, as quais são liberadas por células imunes e vasculares e influenciam a proliferação das células musculares lisas, perpetuando a evolução do estado inflamatório.[26,31]

Pesquisadores descreveram a progressão da placa aterosclerótica, com a formação de núcleo necrótico, composto por células apoptóticas, debris celulares e cristais de colesterol. O desenvolvimento desta placa pode favorecer neovascularização a partir da vasa vasorum, o que pode contribuir para a instabilidade da lesão devido à fragilidade desses novos vasos. A instabilidade desta placa, pode evoluir para ruptura, o que ocorre, com mais frequência, em regiões de maior vulnerabilidade, como as bordas da capa fibrosa, levando à exposição de material trombogênico ao fluxo sanguíneo e desencadeando a formação de trombos. Estes trombos, podem obstruir parcial ou totalmente as artérias, e desencadear eventos trombóticos agudos, como infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Além da ruptura da placa, pode ocorrer sua calcificação ou ulceração, as quais também podem evoluir para complicações trombóticas agudas.[31-34]

Estudos que avaliaram a presença de predisposição topográfica para a formação das placas de ateroma, observaram a preferência por locais de maior turbulência e cisalhamento do fluxo sanguíneo, determinando maior probabilidade de obstrução do lúmen vascular e consequentes complicações cardiovasculares nestes locais. Enfatizaram o acometimento das artérias coronárias, repercutindo nas doenças arteriais coronarianas, e descreveram a importância do processo aterosclerótico nas artérias carótidas, responsável pela diminuição do suprimento sanguíneo cerebral e aumentando o risco de acidentes vasculares cerebrais isquêmicos. O envolvimento inflamatório e aterosclerótico das artérias dos membros inferiores - responsáveis pelas doenças arteriais periféricas - também está bem detalhado na literatura.[31,35-37]

A aorta é descrita como vaso frequentemente afetado pela aterosclerose, particularmente em sua porção abdominal. É ressaltada a importância que a inflamação crônica na parede aórtica determina para a ocorrência de maior fragilidade e dilatação local, e consequente formação de aneurismas aórticos, potencialmente responsáveis por eventos hemorrágicos fatais.[38-40]

Estudos demonstraram, também, a presença de aterosclerose sem manifestação clínica, isto é, sem ocorrência de eventos cardiovasculares, conhecida como ateroclerose subclínica. Esta fase pode ser caracterizada por ampla gama de lesões, desde placas precoces, até finas camadas de fibroateromas de alto risco, com placas calcificadas. Nestes estudos, são enfatizadas as lacunas que ainda permanecem na identificação e tratamento daqueles com aterosclerose subclínica, os quais, apesar de serem aparentemente saudáveis, apresentam risco de desenvolver eventos cardiovasculares ateroscleróticos.[12,41,42]

### Inflamação e artéria aorta

Estudos recentes, têm elucidado os mecanismos moleculares pelos quais a inflamação sistêmica afeta a integridade estrutural e funcional da aorta. Demonstraram que a exposição crônica à citocinas pró-inflamatórias, como TNF-a e IL-6, promove a degradação da matriz extracelular na parede aórtica, comprometendo sua elasticidade e resistência.[43,44]

A compreensão da interação entre inflamação sistêmica e saúde aórtica tem implicações importantes para as estratégias de prevenção. Pesquisas recentes propuseram modelo de estratificação de risco para as doenças aórticas baseado em biomarcadores inflamatórios sistêmicos, oferecendo ferramenta potencialmente valiosa para a identificação precoce de indivíduos em alto risco. No contexto da terapêutica, abordagens anti-inflamatórias têm sido promessas no tratamento de doenças aórticas. Um ensaio clínico revelou que o uso de inibidores seletivos de IL-1β reduziu significativamente a progressão de aneurismas aórticos abdominais, em pacientes com marcadores elevados de inflamação sistêmica.[45,46]

### Inflamação e diabete melito

DM2 é uma das doenças metabólicas mais prevalentes no mundo. Evolui de forma progressiva e é caracterizada por disfunção das células β pancreáticas e resistência periférica à insulina, levando a defeitos no metabolismo da glicose e inflamação crônica de baixo grau. A relação entre a inflamação e DM2 envolve múltiplos mecanismos moleculares e celulares que contribuem para o desenvolvimento e progressão da doença. A inflamação crônica pode contribuir para o desenvolvimento do DM2 e este, de forma bidirecional, pode exacerbar os processos inflamatórios. A complexidade e a interconexão desses processos fisiopatológicos, tem obtido crescente interesse na comunidade científica. Existe inter-relação entre DM2 e inflamação, demonstrando mecanismos moleculares que conectam o estado alterado de glicose à ativação de vias inflamatórias. A hiperglicemia crônica induz à formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), que interagem com seus receptores (RAGEs), desencadeando vias de sinalização que culminam na ativação de fatores de transcrição pró-inflamatórios, como o fator nuclear kappa B (NF-κB). Estes mecanismos, perpetuam a presença da inflamação e promovem ciclo vicioso de desregulação metabólica.[5,43,47]

Estudos enfatizam que no processo em que a hiperglicemia crônica, com controles glicêmicos prévios inadequados, induz a estado inflamatório, pode levar perpetuação das complicações diabéticas - mesmo após a normalização dos níveis glicêmicos - em virtude da persistência da inflamação. Esse fenômemo, nominado de "memória metabólica", foi descrito inicialmente pelo "The Diabetes Control and Complications Trial", além de descreverem que a inflamação crônica de baixo grau - também denominada de "metainflamação" - como estado subclínico caracterizado pela produção persistente de mediadores pró-inflamatórios, como as citocinas interleucina-1β (IL-1β), fator de necrose tumoral-a (TNF-a) e interleucina-6 (IL-6). A ativação destas vias inflamatórias em tecidos metabólicos, como o pâncreas e o tecido adiposo, contribui significativamente na disfunção das células β pancreáticas e na resistência à insulina, elementos centrais na fisiopatologia da DM2. Este estado inflamatório subclínico, tem sido implicado tanto na patogênese quanto na progressão do diabete. No tecido adiposo visceral, ocorre hipertrofia dos adipócitos e infiltração de macrófagos, levando a estado inflamatório crônico. Este microambiente inflamatório resulta na secreção aumentada de adipocinas e citocinas pró-inflamatórias, exacerbando a resistência à insulina sistêmica.[48-50]

Está bem destacado na literatura o papel do sistema imunológico na patogênese da resistência à insulina e DM2, e também na aterosclerose. A descoberta da influência de complexo multiproteico denominado "inflamassoma" (NLRP3), na patogênese destas doenças, trouxe novas perspectivas para a estudo da relação entre imunidade inata e metabolismo. A ativação do inflamassoma é realizada por diversos "sinais de perigo" metabólicos, tais como: ácidos graxos livres, amiloide, produtos avançados da glicação, cristais de urato, incluindo ácidos graxos saturados e cristais de colesterol. Após essa ativação, orquestra-se a produção de citocinas pró-inflamatórias potentes, como IL-1β e IL-18. A ativação crônica do inflamassoma não apenas contribui para a resistência à insulina, mas também está implicada na disfunção e morte das células beta pancreáticas.[51,52]

O papel da microbiota intestinal na modulação da inflamação nas doenças metabólicas, especialmente a DM2 e as alterações na composição desta microbiota (disbiose) têm sido associadas ao aumento na permeabilidade intestinal, permitindo a translocação de endotoxinas bacterianas, como o lipopolissacarídeo, para a circulação sistêmica. Este processo, denominado "endotoxemia metabólica" ativa receptores do tipo Toll, componentes cruciais do sistema imunológico inato para a detecção inicial de invasores microbianos, em diversos tecidos, amplificando a resposta inflamatória e a resistência à insulina. Estes estudos, trazem novas possibilidaddes terapêuticas no tratamento da DM2 e de suas complicações, remodelando a microbiota intestinal por meio de intervenções como medicamentos, probióticos, prebióticos, transplante de microbiota fecal e dietas.[53,54]

### Modelo experimental de diabete

Estudos relataram importantes aspectos a respeito da indução do diabete em modelos animais, os quais são importantes substratos para o estudo de diversas alterações metabólicas, dentre as quais a inflamação. Descreveram o uso de produtos químicos tóxicos para a indução, com alvo nas células β pancreáticas. A aloxana foi descrita como a primeira substância a ser utilizada, cuja ação ocorria através da geração de radicais livres, levando à fragmentação das células β. No entanto, devido à sua baixa estabilidade, meia-vida curta, natureza ácida da solução (impedindo a utilização intraperitoneal), e maior toxicidade renal, passou a ser droga de segunda escolha. A estreptozotocina (STZ), antibiótico derivado do Streptomyces achromogene, e considerado essencialmente análogo da nitrosoureia, tornou-se, então, a substância mais utilizada. Estes autores detalharam que a porção nitrosoureia da STZ é responsável pelos danos às células

β, enquanto sua porção desoxiglicose é responsável pelo transporte da molécula nativa através das membranas celulares. Uma vez que a STZ usa o transportador de glicose 2 para acessar as células β pancreáticas, outros órgãos, que também expressam esse transportador como rim, fígado e intestino, também são afetados.[55,56]

Outros autores descreveram que a STZ pode ser utilizada na indução do diabete tipo 1 quanto do DM2. Altas doses de STZ, prejudicam gravemente a secreção de insulina, podendo levar à formação de corpos cetônicos e poliuria, quadro característico do diabete tipo 1 não controlado. Por outro lado, baixas doses de STZ causam leve prejuízo na secreção de insulina, sendo mais semelhante aos estágios posteriores do DM2. Este mesmo autor abordou que não existem protocolos padronizados para preparação e administração da STZ. Normalmente ela é dissolvida em solução salina ou tampão citrato, ajustando o pH para [4,5], o mais adequado para a injeção.[57]

Recente pesquisa abordou as vias de administração da STZ, as quais podem ser a subcutânea, intracardíaca ou intramuscular; no entanto, é mais comumente administrado via intraperitoneal ou por via intravenosa. Embora as doses de STZ possam variar muito entre sexo e cepa, dosagens de STZ > 65 mg/kg são consideradas altas, 40-55 mg/kg moderadas e < 35 mg/kg baixas.[55,56]

Um estudo utilizou modelo de DM2 induzida através de injeção intraperitoneal de STZ para avaliar o efeito da suplementação com óleo de peixe nos transtornos metabólicos, cognitivos e comportamentais associados à doença. Neste modelo, os ratos neonatos receberam única injeção via intraperitoneal de STZ na dose de 100 mg/kg, solubilizada em tampão citrato 10 mM (pH 4,5).[58] O modelo de diabetização, no período neonatal utilizado, mostrou-se válido para mimetizar aspectos tempo-dependentes do DM2, sem haver modificações significativas no acréscimo de massa, consumo alimentar e hídrico, e volume urinário e fecal, ao longo do tempo.[59]

### Marcadores inflamatórios

#### Citocinas pró-inflamatórias

As citocinas pró-inflamatórias participam, de forma significativa, na modulação da resposta imunológica e inflamatória do organismo. Esses mediadores moleculares são proteínas de baixo peso molecular, secretadas por diversas células do sistema imune, como macrófagos, linfócitos T e células dendríticas, bem como por células não imunes, como fibroblastos e células endoteliais.[1]

A interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-a) são exemplos das citocinas pró-inflamatórias mais relevantes no âmbito do estudo da inflamação. Estas moléculas exercem ativação do endotélio vascular, atuam na adesão leucocitária e na indução da expressão de moléculas de adesão, contribuindo assim para a progressão do processo inflamatório aterosclerótico.

Além disso, pesquisas atuais estão explorando o potencial terapêutico da modulação destas citocinas em diversas doenças. Inibidores específicos de citocinas pró-inflamatórias, como anticorpos monoclonais anti-TNF-a, têm mostrado eficácia no tratamento de doenças inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide e doença de Crohn.[60]

A modulação da resposta inflamatória, como estratégia para prevenir e tratar a aterosclerose, foi enfatizada através de estudo denominado CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study). Nesta pesquisa, a inibição da interleucina-1β, citocina pró-inflamatória, através da utilização do anticorpo monoclonal canakinumab, reduziu significativamente a ocorrência de eventos cardiovasculares recorrentes, em pacientes com doença coronariana prévia. Este estudo foi um marco na compreensão do papel da inflamação na aterosclerose, e forneceu nova direção para pesquisas e tratamentos futuros em cardiologia.

#### CD68

A história da imuno-histoquímica começa em 1942, quando pesquisadores utilizaram método de fluorescência direto para identificar pneumococos em tecido infectado, e, desde sua utilização inicial, o uso desta técnica vem crescendo exponencialmente. Variações do protocolo inicial foram incorporadas ao método, aumentando a sofisticação e sensibilidade da técnica, com o desenvolvimento de kits em laboratórios de pesquisa e diagnóstico patológico.[61]

O princípio da imuno-histoquímica envolve a utilização de anticorpo específico ao peptídeo estudado, cuja interação pode ser identificada pela ligação a marcador, que pode ser molécula fluorescente ou enzima (peroxidase ou fosfatase alcalina), cuja atividade será utilizada para produzir complexo colorido na presença de cromógeno. A imuno-histoquímica pode ser realizada pelos métodos direto e indireto. No método direto, mais usado para fins diagnósticos, o anticorpo marcado reage diretamente com o antígeno, sendo, portanto, método muito mais rápido. O método indireto, envolve a formação de complexo no sítio antigênico constituído de anticorpos marcados diretamente com a molécula fluorescente ou com cromógeno revelado por meio de reação de peroxidase. Esse método é mais sensível.[62]

O principal "alvo" da imuno-histoquímica são as proteínas de membrana, que são chamadas de marcadores, já que identificam e distinguem variados tipos celulares. Com a finalidade de definir as moléculas presentes na superfície celular, e, desse modo, demarcar a linhagem e tipo celular, utiliza-se a técnica de agrupamento de diferenciação ou CD, do inglês "cluster of differentiation".[63]

## CONCLUSÃO

As citocinas pró-inflamatórias, são exemplos de marcadores inflamatórios com expressão sorológica, sendo a interleucina-6, o fator de necrose tumoral alfa (TNF-a) e a interleucina-1, alguns dos mais relevantes para o estudo da inflamação e aterosclerose. Marcadores inflamatórios teciduais, como por exemplo o CD68, glicoproteína de ativação de macrófagos, identificada através de estudo imuno-histoquímico, podem também permitir a avaliação do processo inflamatório vascular, especialmente no contexto da aterosclerose.

**Contribuição dos autores**

*Luciane Bittencourt Carias de Oliveira – Conceitualização, metodologia, validação, escrita, revisão e edição.*
*Osvaldo Malafaia – Supervisão.*
*Fernando Issamu Tabushi – Administração de projetos, escrita – revisão e edição.*
*Stephanie Rubianne Silva Carvalhal – Metodologia.*
*Sérgio Ossamu Ioshii – Metodologia, validação.*
*Rodrigo Schuh – Metodologia, validação.*
*Laís Soares Rodrigues – Metodologia, validação.*
*Thomas Horlem – Validação.*
*Nicolau Gregori Czeczko – Administração de projetos.*

## REFERÊNCIAS


1. Zhang Y. Editorial: Ideal cardiovascular health and sudden cardiac death. Rev Eur Cardiol Prev. 2021;28(3):293. https://doi.org/10.1177/2047487320913710
2. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. Circulation. 2002;105(9):1430-52. https://doi.org/10.1161/hc0902.104353
3. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Effects of shear stress on endothelial cells: go with the flow. Acta Physiol. 2017;219(2):335-6. https://doi.org/10.1111/apha.12725
4. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(9):2045-51. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179705
5. Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, Kengne AP. Diabetes Mellitus and Inflammation. Curr Diab Rep. 2013;13(3):435-44. https://doi.org/10.1007/s11892-013-0375-y
6. Rani V, Deep G, Singh RK, Palle K, Yadav UCS. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. Life Sci. 2016;148:183-93. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.02.002
7. Brito-Casillas Y, Melián C, Wägner AM. Study of the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus through animal models. Endocrinol Nutr. 2016;63(7):345-53. https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.03.011
8. Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. Circ Res. 2019;124(2):315-27. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313591
9. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. Nat Immunol. 2011;12(3):204-12. https://doi.org/10.1038/ni.2001
10. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(9):2045-51. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179705
11. Boarescu PM, Boarescu I, Pop RM, Roșian ȘH, Bocșan IC, Rus V, et al Evaluation of Oxidative Stress Biomarkers, Pro-Inflammatory Cytokines, and Histological Changes in Experimental Hypertension, Dyslipidemia, and Type 1 Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2022;23(3):1438. https://doi.org/10.3390/ijms23031438
12. Barkas F, Sener YZ, Golforoush PA, Kheirkhah A, Rodriguez-Sanchez E, Novak J, et al. Advancements in risk stratification and management strategies in primary cardiovascular prevention. Atherosclerosis. 2024;395:117579. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.117579
13. Estudo Framingham (Framingham Heart Study). Available from: https://www.nhlbi.nih.gov/science/framingham-heart-study-fhs
14. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. BMC Med. 2013;11:117. https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-117
15. Niiranen TJ, Lyass A, Larson MG, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, et al. Prevalence, correlates, and prognosis of healthy vascular aging in a western community-dwelling cohort: The Framingham Heart Study. Hypertension. 2017;70(2):267-74. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09026
16. Andersson C, Nayor M, Tsao CW, Levy D, Vasan RS. Framingham Heart Study: JACC Focus Seminar, 1/8. J Am Coll Cardiol. 2021;77(21):2680-92. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.059
17. de Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Estatísticas Cardiovasculares – Brasil 2023. Arq. Soc. Cardiol. 2024;121(2):e20240079. https://doi.org/10.36660/abc.20240079
18. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart disease and stroke statistics - 2023 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2023;147(8):e93-e621. https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001123
19. Plano Estratégico OMS (Organização Mundial da Saúde) / OPAS (Organização Pan-Americana da Saúde) 2014-2019 – COPAS-Tecnologia de Equipamentos e Provisões; Doenças Cardiovasculares; Atenção Primária à Saúde; Estilo de Vida Saudável. Available from: https://gov.br/iris.paho.org/handle/10665.2/51769
20. Feigin VL, Owolabi MO. Pragmatic solutions to reduce the global burden of stroke: a World Stroke Organization–Lancet Neurology Commission. Lancet Neurol. 2023;22(12):1160-206. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00277-6
21. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Sommer M, et al. Atherosclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):56. https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z
22. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. BMC Med. 2013;11:117. https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-117
23. Libby P. Inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis. Vascul Pharmacol. 2024;154:107255. https://doi.org/10.1016/j.vph.2023.107255
24. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circ Res. 2016;118(4):620-36. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
25. Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. Nat Rev Genet. 2017;18(6):331-44. https://doi.org/10.1038/nrg.2016.160
26. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. Circ Res. 2016;118(4):692-702. https://doi.org/10.1161/circresaha.115.306361
27. Bäck M, Yurdagul A Jr, Tabas I, Öörni K, Kovanen PT. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. Nat Rev Cardiol. 2019;16(7):389-406. https://doi.org/10.1038/s41569-019-0169-2
28. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. Nat Rev Immunol. 2007;7(9):678-89. https://doi.org/10.1038/nri2156
29. Ley K. Inflammation and atherosclerosis. Cells. 2021;10(5):1197. https://doi.org/10.3390/cells10051197
30. Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. Nat Rev Immunol. 2013;13(10):709-21. https://doi.org/10.1038/nri3520
31. Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis. Immunity. 2017;47(4):621-34. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.09.008
32. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. Circ Res. 2014;114(12):1852-66. https://doi.org/10.1161/circresaha.114.302721
33. Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis. Circ Res. 2016;118(4):653-67. https://doi.org/10.1161/circresaha.115.306256
34. Ylä-Herttuala S, Bentzon JF, Daemen M, Falk E, Garcia-Garcia HM, Herrmann J, et al. Stabilisation of atherosclerotic plaques. Position paper of the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on atherosclerosis and vascular biology. Thromb Haemost. 2011;106(1):1-19. https://doi.org/10.1160/th10-12-0784
35. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;352(16):1685-95. https://doi.org/10.1056/nejmra043430
36. Rothwell PM. Atherothrombosis and ischaemic stroke. BMJ. 2007;334(7590):379-80. https://doi.org/10.1136/bmj.38964.489051.80
37. Sacco RL. Evolution from stroke risk factors to brain health determinants. Cerebrovasc Dis. 2015;40(3-4):102-13. https://doi.org/10.1159/000437285
38. Creager MA. Protecting life and limb in peripheral artery disease. Circulation. 2018;137(4):351-53. https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.032422
39. Baman JR, Eskandari MK. What is an abdominal aortic aneurysm? JAMA. 2022;328(22):2280. https://doi.org/10.1001/jama.2022.18638
40. Jalalzadeh H, Indrakusuma R, Planken RN, Legemate DA, Koelemay MJW, Balm R. Inflammation as a predictor of abdominal aortic aneurysm growth and rupture: A systematic review of imaging biomarkers. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016;52(3):333-42. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.05.002
41. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Bejamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: A report from the American Heart Association. Circulation. 2021;143(8):e254-e743. https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000950
42. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484

43. Chen J, Yang Y, Kong W. Cross Talk between Inflammation and Metabolic Disorders. Mediators Inflamm. 2022;2022:9821506. https://doi.org/10.1155/2022/9821506

44. Li Z, Cong X, Kong W. Matricellular proteins: Potential biomarkers and mechanistic factors in aortic aneurysms. J Mol Cell Cardiol. 2022;169:41-56. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.05.001

45. Yamamoto K, Saito Y, Hashimoto O, Nakayama T, Okino S, Sakai Y, et al. Biomarkers for Risk Stratification in Patients With Type A Acute Aortic Dissection. Am J Cardiol. 2024;212:103-8. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.11.053

46. Puertas-Umbert L, Almendra-Pegueros R, Jiménez-Altayó F, Sirvent M, Galán M, Martínez-González J, et al. Novel pharmacological approaches in abdominal aortic aneurysm. Clin Sci (Lond). 2023;137(15):1167-94. https://doi.org/10.1042/cs20220795

47. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. Int J Mol Sci. 2019;20(9):2358. https://doi.org/10.3390/ijms20092358

48. 49. Luna P, Guarner V, Farías JM, Hernández-Pacheco G, Martínez M. Importance of Metabolic Memory in the Development of Vascular Complications in Diabetic Patients. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2016;30(5):1369-78. https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.02.008

49. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nat Rev Immunol. 2011;11(2):98-107. https://doi.org/10.1038/nri2925

50. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(11):633-43. https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.90

51. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2014;105(2):141-50. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.04.006

52. Sharma BR, Kanneganti TD. NLRP3 inflammasome in cancer and metabolic diseases. Nat Immunol. 2021;22(5):550-9. https://doi.org/10.1038/s41590-021-00886-5

53. Tilg H, Zmora N, Adolph TE, Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. Nat Rev Immunol. 2020;20(1):40-54. https://doi.org/10.1038/s41577-019-0198-4

54. Zhou Z, Sun B, Yu D, Zhu C. Gut Microbiota: An Important Player in Type 2 Diabetes Mellitus. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:834485. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.834485

55. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. Physiol Res. 2001;50(6):537–46.

56. Ghasemi A, Khalifi S, Jedi S. Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes (review). Acta Physiologica Hungarica. 2014;101(4):408–20. https://doi.org/10.1556/APhysiol.101.2014.4.2

57. Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul CL, Ramarao P. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. Pharmacol Res. 2005;52(4):313–20. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2005.05.004

58. Satrom KM, Ennis K, Sweis BM, Matveeva TM, Chen J, Hanson L, et al. Neonatal hyperglycemia induces CXCL10/CXCR3 signaling and microglial activation and impairs long-term synaptogenesis in the hippocampus and alters behavior in rats. 2018;15(1):82. https://doi.org/10.1186/s12974-018-1121-9

59. Carvalhal SRS. Efeito da suplementação com óleo de peixe rico em AGPI sobre parâmetros metabólicos e cognitivos em modelo experimental de diabetes mellitus tipo 2 [tese de doutorado]. Universidade Federal do Paraná; 2022. Available from: https://hdl.handle.net/1884/89201.

60. Wang Y, Gao P, Li F, Du J. Insights on aortic aneurysm and dissection: Role of the extracellular environment in vascular homeostasis. J Mol Cell Cardiol. 2022;171:90-101. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.06.010

61. Coons AH. Immunofluorescence. Public Health Rep (1896). 1960;75(10):937-43.

62. Bittencourt JC, Elias CF. Métodos em Neurociência. 1º ed. São Paulo: Editora Roca Ltda; 2007.

63. Sattler S, Kennedy-Lydon T. The Immunology of Cardiovascular Homeostasis and Pathology. 1st ed. Switzerland: Springer; 2017.