

A INFLUÊNCIA DA HIPERCOLESTEROLEMIA NA HIPERCOAGULABILIDADE¹

THE INFLUENCE OF HYPERCHOLESTEROLEMIA ON HYPERCOAGULABILITY

**Rogério Scolari², Thiago Duarte³, Marta Maria Medeiros Frescura Duarte⁴,
José Antonio Mainardi de Carvalho⁵ e Maria do Carmo dos Santos Araújo⁶**

RESUMO

A hipercolesterolemia é um fator determinante para o surgimento da aterosclerose, principal causa de doenças cardiovasculares. Este estudo analisou os níveis de fibrinogênio e D-dímero em pacientes com hipercolesterolemia. Os níveis de colesterol no grupo controle foram de 104 a 178 mg/dL e hipercolesterolêmicos foram de 250 a 529 mg/dL. Os resultados demonstraram que níveis de colesterol total ($P < 0,0001$), colesterol LDL ($P < 0,0001$), fibrinogênio ($P < 0,0061$) e D-dímero ($P < 0,0013$) foram significativamente maiores nos pacientes hipercolesterolêmicos. Em resumo, a hipercolesterolemia está associada com o aumento da resposta coagulativa e da fibrinólise contribuindo para a manifestação da aterosclerose.

Palavras-chave: aterosclerose, coagulação, fibrinólise.

ABSTRACT

Hypercholesterolemia is a determining factor for the development of atherosclerosis, which is the major cause of cardiovascular disease. This study analyzed both fibrinogen and D-dimer levels in patients with hypercholesterolemia. In the control group, the cholesterol levels were 104 to 178 mg/dL and the hypercholesterolemia levels were 250 to 529 mg/dL. The results showed that levels of total cholesterol ($P < 0,0001$), LDL cholesterol ($P < 0,0001$), fibrinogen ($P < 0,0061$), and D-dimer ($P < 0,0013$) were significantly higher in the hypercholesterolemia group. Briefly, hypercholesterolemia is associated with coagulative and fibrinolytic increased response, contributing to the atherosclerosis manifestation.

Keywords: atherosclerosis, coagulation, fibrinolysis.

¹ Trabalho Final de Pós-graduação *Lato Sensu*.

² Acadêmico do Curso de Especialização em Análises Clínicas - Centro Universitário Franciscano. E-mail: rogerio_scolari@yahoo.com.br

³ Colaborador. Mestrando em Farmacologia - UFSM. E-mail: duartethiago89@yahoo.com.br

⁴ Colaboradora. LABIMED - Análises Clínicas. E-mail: duartmm@hotmail.com

⁵ Colaborador. Doutorando em Ciências Farmacêuticas - UFSM. E-mail: zemainardi@yahoo.com.br

⁶ Orientadora - Centro Universitário Franciscano. E-mail: mcgabb@gmail.com

INTRODUÇÃO

HIPERCOLESTEROLEMIA

De acordo com dados divulgados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, aproximadamente 40% da população do país têm valores aumentados de colesterol. A hipercolesterolemia é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DC) (KOTUR-STEVLJEVIC et al., 2007; GUPTHA et al., 2014). No Brasil, anualmente ocorrem cerca de 300 a 400 mil casos de infarto agudo do miocárdio (IAM), sendo que desses, cerca de 60 mil resultam na morte do infartado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

A hipercolesterolemia é definida quando o valor sérico de colesterol total é maior ou igual a 200 mg/dL. O aumento de colesterol total está associado ao aumento da concentração da lipoproteína de baixa densidade (LDL), representando valores acima de 160 mg/dL. Esta elevação pode resultar de mutações genéticas únicas, defeitos poligênicos ou surgir como resultado de outras patologias (FARMER; GOTTO, 1996; SKILTON et al., 2007).

As mutações monogênicas, geralmente ocorrem devido a uma deficiência no gene do receptor de LDL ou no gene da Apoproteína B100 (Apo-B100). Já os defeitos poligênicos, que são a causa mais comum de aumento do colesterol plasmático, ocorrem por uma interação entre fatores ambientais e genéticos, ligados à resposta à dieta, à regulação da síntese de colesterol e ácidos biliares, ao metabolismo intravascular de lipoproteínas ricas em Apo-B e à regulação da atividade do receptor de LDL (XAVIER et al., 2013). O aumento dos níveis plasmáticos de colesterol também pode ser relacionado a causas secundárias tais como: hipotireoidismo, cirrose biliar, colangite esclerosante e outras hepatopatias que cursam com colestase (STONE, 1994; CHANG et al., 2004; NEVES et al., 2008; CROOK, 2013). Na síndrome nefrótica, devido à perda maciça de albumina e consequente baixa pressão oncótica do plasma, há um estímulo direto a transcrição do gene da Apo-B, aumentando a síntese das lipoproteínas que contêm Apo-B, principalmente a LDL (WHEELER; BERNARD, 1994). A hipercolesterolemia é uma das principais causas indutoras de aterosclerose (VOGT et al., 2014).

ATEROSCLEROSE

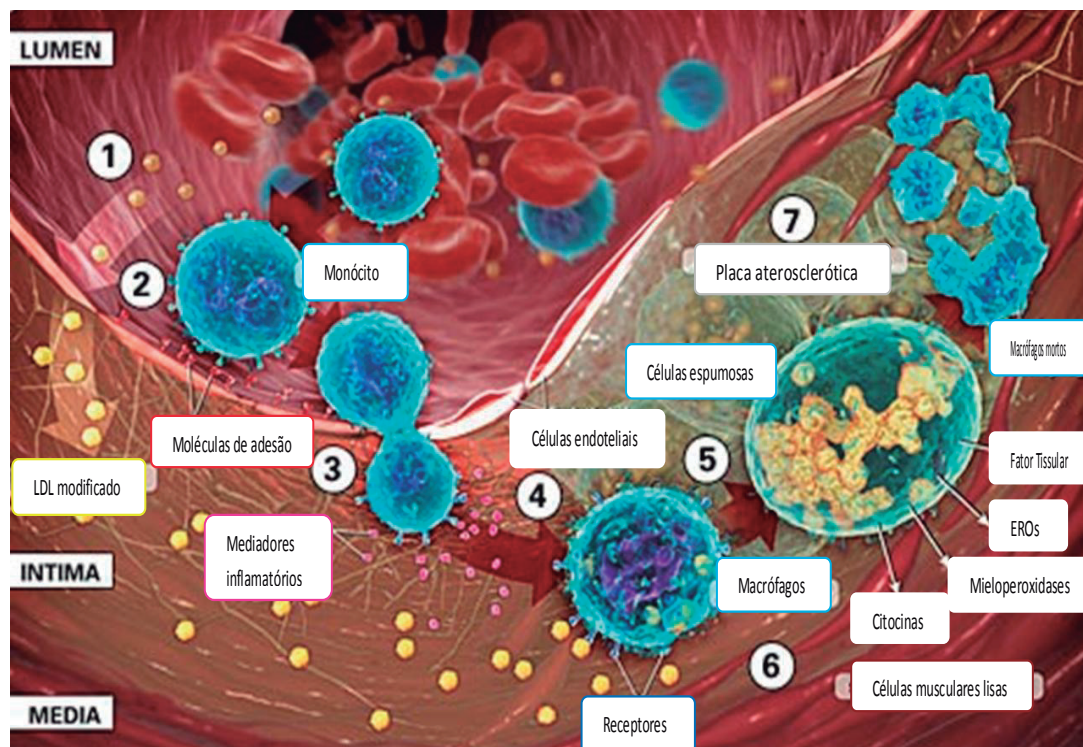
A aterosclerose é considerada uma doença inflamatória crônica que acomete o endotélio vascular, decorrente do depósito de colesterol e posterior formação de placas de constituição fibrosa e

lipídica (ateromas), sendo uma das principais causas de morbimortalidade (ROCHA; LIBBY, 2009; RAMOS-ARELLANO et al., 2014). Os principais fatores de risco para o desenvolvimento desta doença incluem a elevação de lipoproteínas aterogênicas (LDL, lipoproteína de densidade intermediária – IDL, lipoproteína de muito baixa densidade – VLDL, remanescentes de quilomícrons), redução dos níveis de lipoproteína de alta densidade – HDL (FORRESTER et al., 2005), índice de massa corpórea (IMC) elevado, hipertensão e diabetes *mellitus* (DM). Além disso, alguns fatores ambientais como sedentarismo, desequilíbrio dietético e tabagismo também contribuem para o desenvolvimento da aterosclerose (ROCHA; LIBBY, 2009; KRAHULEC, 2010).

Os altos níveis de colesterol plasmático causam uma disfunção na camada mais interna do endotélio, com conseqüente aumento da permeabilidade vascular facilitando a passagem e acúmulo de lipoproteínas na parede do vaso. Por sua vez, estas partículas de LDL sofrem ação de espécies reativas de oxigênio (ROS) produzidas por macrófagos, células endoteliais e células musculares lisas, formando o colesterol-LDL oxidado (ox-LDL) (HARRISSON et al., 2003; GAUTIER; JAKUBZICK; RANDOLPH, 2009; RAMOS-ARELLANO et al., 2014). O ox-LDL induz as células endoteliais a produzirem potentes ativadores celulares, tais como a proteína quimiotática para monócitos (MPC-1) e o fator estimulador das colônias de monócitos (M-CSF), que promovem a ativação e a migração de células circulantes para o espaço subendotelial (BERLINER et al., 1995). Há liberação de mediadores pró-inflamatórios como interleucina-1 β (IL-1 β) e interleucina-6 (IL-6). Após a diferenciação destas células em macrófagos no interior dos vasos, estes por meio de receptores chamados limpadores (*scavenger*), (SRA-I, SRA-II, LRP e CD36) captam ilimitadamente para seu interior ox-LDL, formando assim as células espumosas (*foamcells*) (LEVITAN; VOLKOV; SUBBAIAH, 2010). Posteriormente, ocorre a ativação de linfócitos T e secreção de citocinas como interferon- γ (IFN- γ), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e IL-6 pelos macrófagos. Estes mediadores podem potencializar a expressão dos receptores *scavenger* e induzirem fatores pró-coagulantes e fibrinolíticos a aumentar as propriedades de adesão das células endoteliais (PERSSON; NILSSON; LINDHOLM, 2006; GAUTIER; JAKUBZICK; RANDOLPH, 2009).

Assim, há proliferação de linfócitos T (CD4) que também secretam mediadores como TNF- α , Interleucina 2 (IL-2) e IFN- γ , exacerbando a ativação de macrófagos, ativação vascular e processo inflamatório. Estas citocinas estimulam a proliferação de células musculares lisas e a síntese de colágeno, que juntamente com as células espumosas completam a formação da placa fibrosa (BERG et al., 2009; CHARAKIDA et al., 2009), conforme figura 1.

Figura 1 - Formação de placa de ateroma. (1) Passagem de LDL para interior do vaso (2) Rolagem de leucócitos para a parede do vaso. (3) Diapedese dos leucócitos para o espaço subendotelial. (4) Fagocitose de LDL (5) Formação de células espumosas. (6) Ativação das células musculares lisas. (7) Placa aterosclerótica. Adaptado de Brasileiro - Filho (2011).



A estabilidade das placas ateromatosas é ocasionada por uma matriz extracelular e por uma capa fibrosa espessa, composta de elastina e colágeno, tipos I e III (MASERI; FUSTER, 2003; MOLLOY et al., 2004). A transformação de uma lesão assintomática e estável para uma placa rompida e instável está relacionada a vários processos: fatores de crescimento, inflamação, infiltração por células musculares lisas e do sistema imunológico, neovascularização, hemorragia intraplaca e expansão de um núcleo acelular, necrosado e rico em lipídios (BUFFON et al., 2002; KOLODGIE et al., 2003; FLEINER et al., 2004; STONE, 2004).

Dois tipos de enzimas proteolíticas (proteases), produzidas e liberadas pelos macrófagos e pelos mastócitos, têm sido consideradas como peças chaves na ativação da placa: as metaloproteinases da matriz (MMPs), especialmente as MMPs – 1, 8, 9 e 13, e as proteases da cisteína, as quais, ao digerirem o colágeno e a elastina da capa, podem desestabilizar a placa aterosclerótica (MASERI; FUSTER, 2003; SCHAAR et al., 2003; MOLLOY et al., 2004). A ruptura ou a fissuração da placa são as responsáveis pela maioria dos trombos que causam as diversas DC (VAN DER DONCKT et al., 2014).

ATEROSCLEROSE E COAGULAÇÃO

A ruptura da placa ateromatosa ocasiona a exposição do fator tecidual subendotelial e do colágeno. Desta forma, ocorre a ativação da cascata de coagulação culminando com a produção de trom-

bina e formação do coágulo (ABBATE et al., 2012). Ao ser exposto, o colágeno provoca a ativação e o acúmulo de plaquetas. Simultaneamente, o fator tissular inicia o processo de geração de trombina que converte o fibrinogênio em fibrina e ativa as plaquetas (KUMAR; KAR; FAY, 2011). A eficiência do processo hemostático depende diretamente do equilíbrio de três mecanismos, o pró-coagulante, as reações de fibrinólise e o anticoagulante.

O fibrinogênio, um dos fatores pró-coagulantes, com ação no final da cascata de coagulação, é também considerado uma proteína inflamatória de fase aguda. No processo de formação da placa aterosclerótica, esta proteína estrutural pode contribuir por meio de vários mecanismos, incluindo o aumento da formação de fibrina, a viscosidade plasmática, a agregação plaquetária e a proliferação de células musculares lisas, o que contribui para a desorganização das células endoteliais, alterando assim a permeabilidade vascular (REZAIE, 2010; HOPPE et al., 2012; DAVALOS; AKASSOGLU, 2012).

As reações fibrinolíticas têm como objetivo a remoção do coágulo depois da cicatrização da lesão vascular e também os coágulos intravasculares, que são potenciais causadores de trombos (HEISSIG et al., 2012). Ao mesmo tempo em que ocorre a formação do coágulo de fibrina, o sistema fibrinolítico é ativado com o objetivo de dissolvê-lo através da plasmina, convertendo a fibrina em produtos solúveis de degradação, tais como o D-dímero (ABBATE et al., 2012).

O D-dímero é a menor unidade destes produtos, sendo formado pela ação de três enzimas: trombina, fator XIII ativado (XIIIa) e plasmina. A trombina age clivando o fibrinogênio e, consequentemente, produzindo monômeros de fibrina que polimerizam e servem como substrato para o fator XIIIa e a plasmina (DELLUC et al., 2011). O fator XIIIa catalisa a formação de ligações covalentes entre os domínios D na fibrina polimerizada. A plasmina degrada o retículo de fibrina liberando produtos da degradação da fibrina (PDF) e expondo o D-dímero (KESIEME et al., 2011; ABBATE et al., 2012).

Elevados níveis de D-dímero são encontrados em pacientes com *trombose venosa profunda (TVP)* e tromboembolismo pulmonar (TEP) e a avaliação destes produtos da degradação da fibrina está sendo utilizada como critério de exclusão diagnóstica em pacientes com suspeita de TVP e TEP devido ao seu alto valor preditivo negativo (ADAM et al., 2009). Também é utilizado como marcador de hipercoagulabilidade em pacientes portadores de câncer pancreático (DELLUC et al., 2011), além de apresentar níveis elevados em pacientes com hemorragia intracerebral aguda (OGATA et al., 2011). Os níveis de D-dímero representam indicação prognóstica para diversas condições clínicas como trombose venosa (KESIEME et al., 2011), coagulação intravascular disseminada (CIVD), doença cardiovascular, doenças infecciosas e câncer (ADAM et al., 2009; CHAROENSRI; PORNRATANARANGSI, 2011; CHOPRA et al., 2012).

A hipercolesterolemia é uma doença com alta prevalência, tendo associação a várias disfunções endoteliais, entre elas a hipercoagulabilidade. Os altos níveis de colesterol plasmático são considerados como um dos principais fatores para o desenvolvimento de DC (LIBBY, 2002;

CHOPRA et al., 2012). Assim, o objetivo desta pesquisa foi investigar uma possível interação da hipercolesterolemia na modulação do marcador de coagulação fibrinogênio e do marcador fibrinolítico D-dímero.

MATERIAL E MÉTODOS

AMOSTRA

A amostragem foi composta por 50 pacientes, sendo alocados 25 em cada grupo, 50% do sexo masculino e 50% do sexo feminino, com idade entre 40 e 60 anos. As amostras utilizadas foram provenientes dos pacientes usuários do Laboratório de Análises Clínicas – LABIMED, localizado em Santa Maria – RS, Brasil, no período compreendido entre julho de 2013 a agosto de 2013.

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com os níveis de colesterol sérico da seguinte maneira: grupo controle, com 25 pacientes saudáveis com níveis de colesterol entre 104 a 178 mg/dL e grupo hipercolesterolêmico, com 25 pacientes com níveis elevados de colesterol ≥ 250 a 529 mg/dL e colesterol LDL ≥ 151 mg/dL. Foi utilizado o valor máximo de 529 mg/dL para colesterol total para diminuir a possibilidade de serem incluídos indivíduos com Hipercolesterolemia Familiar.

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Maria (CAAE 0315.0.243.000-11).

ANÁLISES LABORATORIAIS

As amostras de sangue foram coletadas após 12 horas de jejum por punção venosa em 2 tubos da marca Vacutainers® (BD Diagnostics, Plymouth, Reino Unido), um contendo citrato de sódio e o outro sem anticoagulantes. As amostras foram centrifugadas a 2500 x g durante 15 minutos a 4° C. Os níveis de colesterol sérico total, colesterol HDL e concentrações de triglicérides foram medidos utilizando métodos enzimáticos usando reagentes padronizados pela Ortho-ClinicalDiagnostics® no analisador automatizado VitrosFusion 5.1®, pela metodologia de Química-Seca (Johnson & Johnson, Rochester, NY, USA). Níveis de D-dímeros foram medidos pelo método de Imunoturbidimetria no analisador Cobas INTEGRA 400® (Roche Diagnostics, Basel, Suíça), enquanto a concentração plasmática de fibrinogênio foi obtida através do método de Klauss modificado, com leitura realizada no Aparelho Sysmex® CA-1500 (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, EUA). A lipoproteína de baixa densidade (LDL) foi estimada pela Equação de Friedewald (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972).

PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso (kg) pela altura ao quadrado (m²), e a circunferência abdominal foi avaliada com fita métrica no ponto médio entre a crista ilíaca e o rebordo costal, com o paciente em pé, sem roupa, com os braços posicionados ao longo do corpo e na fase expiratória da respiração (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 2000).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As distribuições das variáveis contínuas foram examinadas para assimetria e curtose por D'Agostino & Pearson teste de normalidade. Os dados foram apresentados como média \pm desvio padrão (DP) para as variáveis paramétricas e mediana e intervalo interquartil (IQR) para variáveis não paramétricas. Os dados categóricos foram resumidos em porcentagens e, as comparações entre os grupos foram realizadas com teste χ^2 . As diferenças estatísticas entre os grupos foram avaliadas pelo teste de Mann-Whitney. As correlações foram realizadas por meio do coeficiente de correlação de Pearson para variáveis paramétricas e Spearman para não-paramétricas. A significância estatística foi estabelecida em $P < 0,05$. Os dados foram analisados utilizando GraphPadPrism® versão 4.00 para Windows (GraphPad Software, San Diego, CA).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As características básicas e parâmetros bioquímicos da população do estudo estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1 - Características básicas e parâmetros bioquímicos da população do estudo.

| | Controle | Hipercolesterolêmico | P < 0,05 |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------|
| Idade (anos) | 51,4 \pm 10,4 | 46,2 (12,6) | 0,1129 |
| Sexo (M/F) | 12/13 | 12/13 | 1,0000 |
| IMC (Kg/m ²) | 22,0 \pm 5,4 | 22,6 \pm 3,3 | 0,6670 |
| Colesterol Total (mg/dL) | 147,0 (130,5 – 160,5) | 294,0 (273,5 – 319,0) | < 0,0001 |
| Colesterol HDL (mg/dL) | 50,2 \pm 9,8 | 49,9 \pm 13,0 | 0,9318 |
| Colesterol LDL (mg/dL) | 76,0 (68,0 – 83,0) | 205,0 (181,0 – 241,5) | < 0,0001 |
| Triglicerídeos (mg/dL) | 99,1 \pm 46,3 | 184,7 \pm 81,9 | < 0,0001 |
| Fibrinogênio (mg/dL) | 238,7 \pm 76,2 | 315,4 \pm 79,7 | 0,0011 |
| D-Dímero (mg/dL) | 32,3,6 \pm 115,6 | 533,1 \pm 217,6 | < 0,0001 |

IMC = índice de massa corporal; M = masculino; F = feminino

Os resultados demonstram que colesterol LDL, triglicerídeos, fibrinogênio e D-dímero foram significativamente mais elevados nos sujeitos com hipercolesterolemia em comparação com os con-

troles. Não foi observada diferença estatística para colesterol HDL ($50,2 \pm 9,8$ vs $49,9 \pm 13,0$) entre os grupos estudados.

Conforme resultados demonstrados na tabela 2 há uma correlação significativa entre colesterol total, fibrinogênio e D-dímero.

Tabela 2 - Correlação Colesterol Total e parâmetro de coagulação e fibrinolítico.

| | <i>r</i> | <i>P</i> < 0,05 |
|----------------------|----------|-----------------|
| Fibrinogênio (mg/dL) | 0,3834 | 0,0061 |
| D-Dímero (mg/dL) | 0,4411 | 0,0013 |

O fibrinogênio é um dos principais fatores hemostáticos que está associado com o desenvolvimento da aterosclerose e conseqüentemente com as DC (KANNEL, 2005; MOESSON, 2005). O fibrinogênio tem um papel pró-aterogênico promovendo dano na parede do vaso, ativação das células musculares lisas, recrutamento de plaquetas, acúmulo de macrófagos circulantes, induzindo uma cascata inflamatória (DAVALOS; AKASSOGLU, 2012). Nossos resultados confirmam que os níveis de fibrinogênio são mais elevados em pacientes hipercolesterolêmicos comparados com indivíduos saudáveis.

Sakamoto e colaboradores afirmam que os níveis de D-dímero, um marcador de conversão da fibrina e o fibrinogênio são positivamente associados com a arteriosclerose. Um elevado nível de D-dímero indica ativação da coagulação e fibrinólise (SAKAMOTO et al., 2011). Desta forma nossos resultados sugerem que a hipercolesterolemia envolve uma relação próxima entre ativação da coagulação e fibrinólise, pois os pacientes hipercolesterolêmicos mostraram significativamente níveis mais altos de D-dímero quando comparados com o grupo controle.

Estados de hipercoagulabilidade abrangem um grupo de distúrbios hereditários ou adquiridos que causam uma tendência trombótica ou risco de trombose. Os resultados do presente estudo mostram que os pacientes com hipercolesterolemia têm concentrações significativamente superiores de fibrinogênio e de D-dímero, quando comparado com os pacientes controles. Desta forma, estes eventos podem deflagrar uma condição trombótica.

CONCLUSÃO

Pelos resultados obtidos conclui-se que a hipercolesterolemia pode promover a ativação da coagulação e fibrinólise, sugerindo desempenhar um papel direto na fisiopatologia e progressão da aterosclerose e desenvolvimento de um estado hipercoagulável.

REFERÊNCIAS

ABBATE, R. et al. Thrombosis and acute coronary syndrome. **Thrombosis Research**, v. 129, n. 3, p. 235-240, 2012.

ADAM, S. S. et al. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. **Blood Journal**, v. 113, n. 13, p. 2878-2887, 2009.

BERG, K. K. et al. The additive contribution from inflammatory genetic markers on the severity of cardiovascular disease. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 69, n. 1, p. 36-42, 2009.

BERLINER, J. A. et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. **Circulation**, v. 91, n. 9, p. 2488-2496, 1995.

BRASILEIRO - FILHO, G. **Patologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

BUFFON, A. et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina. **New England Journal of Medicine**, v. 347, p. 5-12, 2002.

CHANG, P. Y. et al. Lipoprotein-X reduces LDL atherogenicity in primary biliary cirrhosis by preventing LDL oxidation. **Journal of Lipid Research**, v. 45, n. 11, p. 2116-2122, 2004.

CHARAKIDA, M. et al. Inflammatory and thrombotic processes are associated with vascular dysfunction in children with familial hypercholesterolemia. **Atherosclerosis**, v. 204, n. 2, p. 532-537, 2009.

CHAROENSRI, N.; PORNRATANARANGSI, S. D-dimer plasma levels in NSTEMI-ACS patient. **Journal of the Medical Association of Thailand**, v. 94, n. 1, p. 39-45, 2011.

CHOPRA, N. et al. An elevated D-dimer value: a burden on our patients and hospitals. **International Journal of General Medicine**, v. 5, n. 1, p. 87-92, 2012.

CROOK, M. A. Lipoprotein X: clinical implications. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 50, p. 93-94, 2013.

DAVALOS, D.; AKASSOGLU, K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. **Seminars in Immunopathology**, v. 34, n. 1, p. 43-62, 2012.

DELLUC, A. et al. Venous thromboembolism in patients with pancreatic cancer: implications of circulating tissue factor. **Blood Coagulation & Fibrinolysis**, v. 22, n. 4, p. 295-300, 2011.

FARMER, J. A.; GOTTO, A. M. JR. Choosing the right lipid-regulating agent. A guide to selection. **Drugs**, v. 52, n. 5, p. 649-661, 1996.

FLEINER, M. et al. Arterial neovascularization and inflammation in vulnerable patients: early and late signs of symptomatic atherosclerosis. **Circulation**, v. 110, p. 2843-2850, 2004.

FORRESTER, J. S. et al. Increasing high – density lipoprotein cholesterol in dyslipidemia by cholesteryl ester transfer protein inhibition. **Circulation**, v. 111, p. 1847-1854, 2005.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v. 18, p. 499-502, 1972.

GAUTIER, E. L.; JABUBZICK, C.; RANDOLPH, G. J. Regulation of the migration and survival of monocyte subsets by chemokine receptors and its relevance to atherosclerosis. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, v. 29, n. 10, p. 1412-1418, 2009.

GUPTHA, S. et al. Cholesterol lipoproteins and prevalence of dyslipidemias in urban Asian Indians: a cross sectional study. **Indian Heart Journal**, v. 66, n. 3, p. 280-288, 2014.

HARRISON, D. et al. Role of oxidative stress in atherosclerosis. **American Journal Cardiology**, v. 91, n. 3, p. 7-11, 2003.

HEISSIG, B. et al. New functions of the fibrinolytic system in bone marrow cell-derived angiogenesis. **International Journal of Hematology**, v. 95, n. 2, p. 131-137, 2012.

HOPPE, B. et al. Fibrinogen and factor XIII A-subunit genotypes interactively influence C-reactive protein levels during inflammation. **Annals of the Rheumatic Disease**, v. 71, n. 7, p. 1163-1169, 2012.

KANNEL, W. B. Overview of hemostatic factors involved in atherosclerotic cardiovascular disease. **Lipids**, v. 40, p. 1215-1220, 2005.

KESIEME, E. et al. Deep vein thrombosis: a clinical review. **Journal of Blood Medicine**, v. 2, n. 1, p. 59-69, 2011.

KOLODGIE, F. D. et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. **New England Journal of Medicine**, v. 349, p. 2316-2325, 2003.

KOTUR-STEVLJEVIC, J. et al. Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in coronary artery disease patients. **Clinical Biochemistry**, v. 40, n. 3-4, p. 181-187, 2007.

KRAHULEC, B. Complications of obesity - pathogenesis. **VnitrLek**, v. 56, p. 1050-1052, 2010.

KUMAR, A.; KAR, S.; FAY, W.P. Thrombosis, physical activity, and acute coronary syndromes. **Journal of Applied Physiology**, v. 111, n. 2, p. 599-605, 2011.

LEVITAN, I.; VOLKPV, S.; SUBBAIAH, P. V. Oxidized LDL: diversity, patterns of recognition, and pathophysiology. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 13, n. 1, p. 39-75, 2010.

LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Nature**, v. 420, n. 6917, p. 868-874, 2002.

MASERI, A.; FUSTER, V. Is there a vulnerable plaque? **Circulation**, v. 107, p. 2068-2071, 2003.

MS - MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Indicadores de mortalidade**. 2012. Secretaria de Vigilância em Saúde. Disponível em: <<http://bit.ly/1QZbYpO>>. Acesso em: 17 ago. 2014.

MOLLOY, K. J. et al. Unstable carotid plaques exhibit raised matrix metalloproteinase-8 activity. **Circulation**, v. 110, p. 337-343, 2004.

MOSESSON, M. W. Fibrinogen and fibrin structure and functions. **Journal of Thrombosis Haemostasis**, v. 3, p. 1894-904, 2005.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH PUBLICATION. **The practical guide for identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults**, n. 01-4084, 2000.

NEVES, C. et al. Thyroid diseases, dyslipidemia and cardiovascular pathology. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 27, n. 10, p. 1211-1236, 2008.

OGATA, T. et al. Association of location of deep venous thrombosis and d-dimer value in acute intracerebral hemorrhage. **Nihon Ronen Igakkai Zasshi**, v. 48, n. 6, p. 686-690, 2011.

PERSSON, J.; NILSSON, J.; LINDHOLM, M. W. Cytokine response to lipoprotein lipid loading in human monocyte-derived macrophages. **Lipids in Health and Disease**, v. 26, n. 5, p. 17, 2006.

RAMOS-ARELLANO, L. E. et al. Circulating CD36 and oxLDL levels are associated with cardiovascular risk factors in young subjects. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 14, n. 1, p. 54, 2014.

REZAIIE, A. R. Regulation of the protein C anticoagulant and antiinflammatory pathways. **Current Medicinal Chemistry**, v. 17, p. 2059-2069, 2010.

ROCHA, V. Z.; LIBBY, P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. **Nature Reviews Cardiology**, v. 6, n. 6, p. 399-409, 2009.

SAKAMOTO, K. et al. D-dimer is helpful for differentiating acute aortic dissection and acute pulmonary embolism from acute myocardial infarction. **The Hellenic Journal of Cardiology**, v. 52, p. 123-127, 2011.

SCHAAR, J. A. et al. Characterizing vulnerable plaques features with intravascular elastography. **Circulation**, v. 108, p. 2636-2641, 2003.

SKILTON, M. R. et al. A comparison of the NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI metabolic syndrome definitions with relation to early carotid atherosclerosis in subjects with hypercholesterolemia or at risk of CVD: evidence for sex-specific differences. **Atherosclerosis**, v. 190, n. 2, p. 416-422, 2007.

STONE, N. J. Secondary causes of hyperlipidemia. **Medical Clinics of North America**, v. 78, p. 117-141, 1994.

STONE, P. H. Triggering myocardial infarction. **New England Journal of Medicine**, v. 351, p. 1716-1718, 2004.

VAN DER DONCKT, C. et al. Elastin fragmentation in atherosclerotic mice leads to intraplaque neovascularization, plaque rupture, myocardial infarction, stroke, and sudden death. **European Heart Journal**, 2014. [Epub ahead of print]

VOGT, A. et al. Two forms of familial hypercholesterolemia: differences in cardiovascular risk factors, cardiac and extracardiac atherosclerosis. **Deutsche Medizinische Wochenschrift**, 2014. [Epub ahead of print]

WHEELER, D. C.; BERNARD, D. B. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: causes, consequences, and treatment. **American Journal Kidney Disease**, v. 23, n. 3, p. 331-346, 1994.

XAVIER, H. T. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 4, p. 1-5, 2013.

