

Avaliação da peroxidação lipídica em pacientes com infarto agudo do miocárdio*

Lipid peroxidation assessment in patients with acute myocardial infarction

Thais Oliveira Claizoni Santos¹, Michel Pompeu Barros de Oliveira Sá², Rafael Alessandro Ferreira Gomes², Ana Célia Oliveira dos Santos³, Dilenia de Oliveira Cipriano⁴

*Recebido da Emergência Cardiológica do Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE)/ Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC)/ Universidade de Pernambuco (UPE), Instituto de Ciências Biológicas da UPE (ICB/UPE), Recife, PE.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDL-ox) é gerada durante a peroxidação lipídica, resultando da reação entre radicais livres e lipídios séricos. Existem evidências do envolvimento da LDL-ox na formação e ruptura de placas ateroscleróticas, também sendo biomarcador nas síndromes coronarianas agudas. O objetivo deste estudo foi avaliar a peroxidação lipídica em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM).

MÉTODO: Estudo realizado na Emergência Cardiológica do Hospital Universitário Oswaldo Cruz e do Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE). As variáveis estudadas foram: idade e sexo; fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC); alterações do segmento ST no eletrocardiograma; avaliação do perfil lipídico e peroxidação lipídica através dos níveis séricos de malondialdeído.

RESULTADOS: A amostra foi composta de 93 pacientes, sendo 56 (60,2%) do sexo masculino, com média de 64 anos. A hipercolesterolemia isolada foi encontrada em 27 pacientes (29%), sendo maior em mulheres. Cinquenta e quatro pacientes (58%) tinham HDL menor do que a referência para cada sexo. Encontrou-se correlação positiva entre altos níveis de malondialdeído com idade > 60 anos e tabagismo, embora não significativo estatisticamente.

CONCLUSÃO: Os níveis de peroxidação lipídica se apresentaram maiores em pacientes infartados tabagistas e com idade > 60 anos (sem significância estatística nesta casuística), sendo estes identificados como portadores de maior estresse oxidativo.

Descritores: dislipidemia, infarto agudo do miocárdio, peroxidação lipídica.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) is generated during the lipid peroxidation, resulting from the action between free radicals and seric lipids. There are evidences of the involvement of ox-LDL in the formation and rupture of the atherosclerotic plaque, as well as a biomarker in acute coronary syndromes. The aim of this study was to evaluate the lipid peroxidation in acute myocardial infarction patients.

METHOD: The study was carried out with patients from the cardiologic emergency of the Oswaldo Cruz University Hospital (HUOC) and from the Cardiologic Emergency of Pernambuco (PROCAPE). The variables analyzed were: age and sex; CAD risk factors; alterations of the ST segment observed by electrocardiogram; evaluation of lipid profile and peroxidation by the levels of seric malondialdehyde.

RESULTS: The sample was composed of 37 (39.8%) women and 56 (60.2%) men, with average age of 64 years. The isolated hypercholesterolemia (LDL-C > 160) was found in 27 patients (29%), being higher among the women. About 54 patients (58%) showed HDL-C under the reference value to the sex. The lipid peroxidation was evaluated and found positive correlation with the higher values of malon-

1. Graduada em Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco (FCM/UPE); Médica Residente em Clínica Médica do Hospital Barão de Lucena, PE

2. Graduando de Medicina da FCM/UPE

3. Doutorado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE; Mestrado em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE; Graduação em Nutrição pela UFPE; Professora Adjunta do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Pernambuco – ICB/UPE

4. Doutoranda em Ciências Biológicas pela UFPE; Mestrado em Bioquímica UFPE Graduação em Ciências Biomédicas pela UFPE; Professora da Disciplina de Bioquímica Clínica e Gestão e Controle de Qualidade do Curso de Especialização em Análises Clínicas da Faculdade Frassinetti do Recife (FAFIRE)

Apresentado em 21 de outubro de 2009

Aceito para publicação em 01 de dezembro de 2009

Endereço para correspondência:

Michel Pompeu Barros de Oliveira Sá

Av. Engenheiro Domingos Ferreira, 4172/405 – Boa Viagem
51021-040 Recife, PE

Fone: (081) 8780-9473

E-mail: michel_pompeu@yahoo.com.br

dialdehyde with age > 60 years and tabagism, although was not statistically significant.

CONCLUSION: The levels of lipid peroxidation were higher in infarcted smokers and older than 60 years (with no statistical significance), being these group under major oxidative stress status.

Keywords: Acute myocardial infarction, dislipidemy, lipid peroxidation.

INTRODUÇÃO

Lipoproteínas residuais, que são produzidas pela hidrólise de quilomicrons e lipoproteínas de densidade muito baixa (*very low-density lipoproteins* – VLDL), são consideradas aterogênicas^{1,2}. Estas lipoproteínas não só ativam moléculas de superfície de monócitos e células endoteliais, como também induzem a formação das *foam cells* (células espumosas) e proliferação de células musculares lisas². Além disso, altos níveis de partículas residuais de colesterol são considerados fator de risco para doença arterial coronariana (DAC) e preditores independentes de eventos cardiovasculares independente dos níveis de lipoproteína de alta densidade (*high-density lipoprotein* – HDL) e de lipoproteína de baixa densidade (*low-density lipoprotein* – LDL) em indivíduos saudáveis e em pacientes com DAC³⁻⁶. Entre estas lipoproteínas residuais está a lipoproteína de baixa densidade oxidada (*oxidized low-density lipoprotein* - LDLox). A LDLox tem importância crucial na aterogênese através de vários processos, incluindo indução de aderência entre células endoteliais e monócitos, recrutamento de macrófagos derivados de monócitos para o interior da parede dos vasos, e formação de *foam cells* por macrófagos⁷⁻⁹. Alguns estudos têm demonstrado que o nível de LDLox circulante é marcador de identificação de pacientes com DAC ou angina coronariana espástica¹⁰⁻¹², e tem associação positiva com síndromes coronarianas agudas (SCA)^{13,14}. Outros estudos demonstraram que altos níveis de LDLox são preditores independentes de eventos cardiovasculares em indivíduos aparentemente saudáveis e pacientes com DAC estabelecida¹⁵⁻¹⁸.

Mecanismos potenciais na modificação oxidativa do LDL já foram identificados¹⁹. Na fase inicial, antioxidantes endógenos são consumidos. Em uma segunda fase, gorduras insaturadas são rapidamente oxidadas em hidroperóxidos lipídicos. Durante uma terceira fase, hidroperóxidos são convertidas em aldeídos reativos, como por exemplo, o malondialdeído (MDA). Um estudo demonstrou que pacientes portadores de angina instável e infarto agudo do miocárdio têm níveis maiores de LDL modificado pelo MDA em comparação com indivíduos não coronarianos¹³.

Levando em consideração estes aspectos, o presente estudo teve como objetivo mensurar os níveis séricos de malondialdeído em pacientes na vigência de infarto agudo do miocárdio (IAM), no intuito de identificar quais grupos têm maior *status* de estresse oxidativo.

MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética da Instituição (Processo 079/2006), realizou-se este estudo na Emergência Cardiológica do Complexo Hospitalar Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) / Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), localizado no *campus* da Universidade de Pernambuco. É um hospital-escola referência em Cardiologia e abrange atendimento à região metropolitana do Recife e municípios do interior do estado de Pernambuco.

A população do estudo foi composta por pacientes com critérios diagnósticos de IAM, de acordo com a III Diretriz Brasileira de Infarto Agudo do Miocárdio²⁰, entre maio e julho de 2007.

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de IAM com as seguintes características: alteração da CK-MB atividade; alteração da mioglobina (como marcador de infarto recente); sintomas isquêmicos; e alterações eletrocardiográficas indicativas de isquemia (elevação ou depressão do segmento ST). Os pacientes que apresentaram quadro clínico compatível com infarto do miocárdio foram convidados a participar da pesquisa. Após seleção consecutiva e alistamento com o termo de consentimento livre e esclarecido, os pacientes tiveram sangue venoso coletado para medidas de malondialdeído sérico, através do método de Satoh. O sangue também foi utilizado para medidas de perfil lipídico (através de método enzimático Hitachi 912 – Roche Diagnostics), sendo este avaliado segundo critérios estabelecidos pelas IV Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose²¹. Nenhuma punção venosa adicional foi realizada para quaisquer pacientes, já que a punção é realizada como procedimento de rotina diagnóstica. Todos os pacientes receberam tratamento usual e nenhuma medicação foi adicionada ou suspensa por interferência do estudo. Os pacientes instáveis foram monitorizados de perto no pronto-socorro ou unidade coronariana (UCO) pelo médico assistente. Os pacientes puderam escolher deixar o estudo a qualquer momento, de acordo com seu desejo. As amostras foram centrifugadas e guardadas a -20° C para posterior análise.

Foram analisadas também as seguintes variáveis: sexo, idade, presença ou ausência de fatores de risco para doença arterial coronariana (hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, tabagismo, história de doença coronariana prévia documentada por angiografia coronariana); síndrome clínica por critério eletrocardiográfico (IAM com elevação do segmento ST - IAMCEST ou sem este - IAMSEST).

Os dados foram coletados a partir da ficha de atendimento da emergência cardiológica do HUOC/PROCAPE.

Os dados categóricos foram analisados através de frequência absoluta e relativa, analisados através de teste *t* de Student, sendo considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

A tabela 1 mostra as características clínicas da população estudada. Foram avaliados 93 pacientes, sendo 60,2% do sexo masculino. A média de idade foi de 64,3 ± 9,2 anos.

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes

Variáveis	N	%
Hipertensão arterial		
Sim	70	75,2
Não	23	24,8
Diabetes <i>mellitus</i>		
Sim	28	30,1
Não	65	69,9
Tabagismo		
Sim	62	66,6
Não	31	33,3
História prévia de DAC		
Sim	31	33,3
Não	62	66,6
IAM sem supra ST		
Sim	54	58,1
Não	39	41,9

DAC = doença arterial coronariana; IAM = infarto agudo do miocárdio

A hipercolesterolemia isolada (LDL >160 mg/dL) foi encontrada em 27 pacientes (29%), sendo a média nas mulheres maior que nos homens. Cinquenta e quatro pacientes (58,1%) obtiveram níveis de HDL abaixo da referência para cada sexo.

Na avaliação da peroxidação lipídica, maiores médias de malondialdeído sérico foram encontradas nos grupos de fumantes e com idade > 60 anos (valores não significantes estatisticamente) (Tabela 2).

Tabela 2 – Valores médios de malondialdeído sérico (nmol/L) de acordo com presença ou ausência de fatores de risco para doença arterial coronariana.

Fatores de risco	Presença	Ausência	p-valor
Tabagismo	27,92	24,29	0,26
Hipertensão	26,20	28,81	0,42
DAC prévia	26,66	27,05	0,89
Colesterol total > 200 mg/dL	27,55	28,02	0,87
Idade > 60 anos	27,93	25,42	0,84
IAM com supra ST	24,85	28,37	0,23

DAC = doença arterial coronariana; IAM = infarto agudo do miocárdio

DISCUSSÃO

A relação entre o perfil lipídico e o risco de doenças cardiovasculares já foi bem demonstrada por meio de estudos clínicos e observacionais²¹⁻²⁵. Esses estudos mostraram que a redução do colesterol e, mais espe-

cificamente do LDL-C promoveu benefícios na prevenção da doença arterial coronariana e na redução de eventos coronarianos, tanto em prevenção primária (WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS), como na prevenção secundária (4S, CARE, LIPID e HPS)²⁶⁻³¹. Chama-se a atenção para o fato de que no presente estudo, quase um terço dos pacientes tinham LDL aumentado e mais da metade tinha HDL baixo. Além disso, trata-se de uma população de alto risco cardiovascular pela presença de vários fatores de risco: 75,2% eram hipertensos, 66,6% eram fumantes, 33,3% tinham história prévia de doença coronariana e 30,1% eram diabéticos. Estes dados reforçam o que tem sido apresentado na literatura, da importância da associação dos fatores de risco na determinação do risco de um indivíduo sofrer um evento coronariano e não somente da avaliação de um fator, isoladamente³¹.

Porém, há paradoxos que esta hipótese não explica. A literatura constata infartados jovens, com colesterol baixo, e, do outro lado, indivíduos idosos - com mais de 70 anos - com colesterol alto, e que vivem bem, sem manifestações de doença aterosclerótica³².

A maior parte dos infartados não se encontra entre aqueles que, na população, têm os níveis mais altos de colesterol³³⁻⁵¹.

Os fatores de risco coronariano, hoje reconhecidos, não explicam a presença da aterosclerose numa significativa parcela dos indivíduos acometidos pela doença³⁴⁻³⁶. A não explicação desse paradoxo, pela hipótese da deposição de colesterol, leva a pensar que deve existir algo mais além do colesterol propriamente dito³³.

A LDL nativa, natural, não é patogênica. Torna-se agressiva, somente, quando modificada⁴⁶⁻⁵¹. Uma vez modificada, a LDL é captada avidamente pelo macrófago, por um grande número de receptores; é uma captação por varredura, que ultrapassa a capacidade fisiológica do macrófago, o ingurgita de gordura - formando as *foam cells* - modifica suas características e pode levá-lo à morte³². A LDL pode ser modificada por mecanismos diversos³²⁻⁵¹. Na clínica, um mecanismo é fundamental neste processo: o estresse oxidativo. Este último, juntamente com a ativação de plaquetas, é associado com a transformação do ácido araquidônico em aldeídos (como, por exemplo, o malondialdeído - MDA). Estes interagem com resíduos de lisina na porção apoB100 do LDL, resultando na modificação oxidativa do LDL, que é, de uma forma geral, referida como LDL MDA-modificada⁵³.

Neste estudo, encontraram-se dois grupos entre pacientes na vigência de infarto agudo do miocárdio com níveis maiores de MDA (e, por conseguinte, acometidos por maiores níveis de estresse oxidativo): tabagistas e indivíduos mais idosos (idade > 60 anos).

A combustão do fumo - como acontece no cigarro - libera grande quantidade de radicais livres de O₂ que, inalados, produzem peroxidação lipídica e lesão endotelial. Se não houver combustão - como no hábito de mascar fumo - o tabaco cria dependência química à nicotina, mas não é aterogênico^{53,54}. Além disso, indivíduos fumantes apresentam alterações em marcadores inflamatórios, hematológicos e nos componentes da coagulação. A inflamação dos pulmões e de outros órgãos, induzida pelo cigarro e mediado por citocinas pró-inflamatórias, resulta em aumento generalizado de marcadores inflamatórios circulantes, o que teoricamente contribuiria mais ainda para o desenvolvimento da doença aterosclerótica⁵⁵⁻⁵⁷.

No que concerne à idade, um estudo⁵³ em pacientes submetidos à transplante cardíaco demonstrou, através de análise por regressão logística multivariada, que a idade estava associada a níveis aumentados de MDA-LDL e era preditora independente de desenvolvimento de DAC nestes pacientes no período pós-operatório, independente da presença de DAC pré-transplante. Possivelmente o que ocorre neste grupo de pacientes é a diminuição da capacidade antioxidante envolvida no processo de envelhecimento (secundária à diminuição de vitaminas antioxidantes)⁵⁸, não podendo esquecer que boa parte desta população, em geral, apresenta outras comorbidades (hipertensão, diabetes, etc.) que contribuem muito com o processo de estresse oxidativo. Holvoet e col.⁵⁹ demonstraram que a idade (principalmente quando associada à síndrome metabólica) era associada a níveis aumentados de LDLox.

Pode-se inferir que estes grupos em especial (tabagistas e indivíduos com mais de 60 anos) apresentam maior estado oxidativo vascular em comparação com os outros grupos, entretanto, este estudo apresentou como limitações o número pequeno de pacientes e grandes variações intra-grupos, o que favoreceu a não significância estatística nas comparações.

CONCLUSÃO

Os níveis de peroxidação lipídica se apresentaram maiores em indivíduos infartados tabagistas e com idade > 60 anos (sem significância estatística nesta casuística), sendo estes identificados como portadores de maior *status* de estresse oxidativo. Faz-se cada vez mais necessário a identificação de novos processos influentes no desenvolvimento da doença arterial coronariana e doenças cardiovasculares em geral, de maneira que se possa, quem sabe em um futuro não muito distante, atuar nestes aspectos emergentes no intuito de diminuir o impacto da morbimortalidade advinda destas entidades nosológicas.

REFERÊNCIAS

1. Havel RJ. Postprandial hyperlipidemia and remnant lipoproteins. *Curr Opin Lipidol*, 1994;5:102-109.
2. Kawakami A, Yoshida M. Remnant lipoproteins and atherogenesis. *J Atheroscler Thromb*, 2005;12:73-76.
3. Kugiyama K, Doi H, Takazoe K, et al. Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 1999;99:2858-2860.
4. Karpe F, Boquist S, Tang R, et al. Remnant lipoproteins are related to intima-media thickness of the carotid artery independently of LDL cholesterol and plasma triglycerides. *J Lipid Res*, 2001;42:17-21.
5. McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, et al. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001;154:229-236.
6. Imke C, Rodriguez BL, Grove JS, et al. Are remnant-like particles independent predictors of coronary heart disease incidence? The Honolulu Heart study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005;25:1718-1722.
7. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? *Circulation*, 2002;105:2107-2111.
8. Mertens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J*, 2001;15:2073-2084.
9. Itabe H. Oxidized low-density lipoproteins: what is understood and what remains to be clarified. *Biol Pharm Bull*, 2003;26:1-9.
10. Toshima S, Hasegawa A, Kurabayashi M, et al. Circulating oxidized low density lipoprotein levels. A biochemical risk marker for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000;20:2243-2247.
11. Holvoet P, Mertens A, Verhamme P, et al. Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001;21:844-848.
12. Kugiyama K, Sugiyama S, Soejima H, et al. Increase in plasma levels of oxidized low-density lipoproteins in patients with coronary spastic angina. *Atherosclerosis*, 2001;154:463-467.
13. Holvoet P, Vanhaecke J, Janssens S, et al. Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Circulation* 1998;98:1487-1494.
14. Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation*, 2001;103:1955-1960.
15. Nordin Fredrikson G, Hedblad B, Berglund G, et al. Plasma oxidized LDL: a predictor for acute myocardial infarction? *J Intern Med*, 2003;253:425-429.
16. Shimada K, Mokuno H, Matsunaga E, et al. Circulating oxidized low-density lipoprotein is an independent predictor for cardiac event in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 2004;174:343-347.

17. Shimada K, Mokuno H, Matsunaga E, et al. Predictive value of circulating oxidized LDL for cardiac events in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Diabetes Care*, 2004;27:843-844.
18. Meisinger C, Baumert J, Khuseynova N, et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation*, 2005;112:651-657.
19. Esterbauer H, Jurgens G, Quehenberger O, et al. Autoxidation of human low density lipoprotein: loss of polyunsaturated fatty acids and vitamin E and generation of aldehydes. *J Lipid Res*, 1987;28:495-509.
20. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Infarto Agudo do Miocárdio. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2004; 83(Suplemento IV):1-86.
21. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*, 2007; 88(Suplemento I):1-18.
22. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*, 1994;331:417-424.
23. Sytkowski PA, Kannel WB, D'Agostino RB. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 1990;322:1635-1641.
24. Müller C. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Acta Med Scand*, 1938;89:75-84.
25. Keysa ED. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation*, 1970;41:(Suppl):1.
26. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. The West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *N Engl J Med*, 1995;333:1301-1307
27. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*, 1998;279:1615-1622.
28. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study group. *N Engl J Med*, 1998;339:1349-1357.
29. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994;344:1383-1389.
30. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial (CARE) investigators. *N Engl J Med*, 1996;335:1001-1009.
31. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet*, 2002;360:7-22.
32. Steinberg D. Lewis A. Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation*, 1997;95:1062-1071.
33. Mehta JL, Saldeen TG, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 1998;31:1217-1225.
34. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999;340:115-126.
35. Rader DJ. Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med*, 2000;343:1179-1182.
36. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2000;343:1139-1147.
37. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2000;343:1148-1155.
38. Luz PL, Serrano Jr CV, Lopes AC. Radicais Livres e Doenças Cardiovasculares. In: Porto CC. *Doenças do Coração: Prevenção e Tratamento*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1998;33:174-178.
39. Mulvihill NT, Foley JB, Murphy R, et al. Evidence of prolonged inflammation in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2000;36:1210-1216.
40. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet*, 1988;2:983-986.
41. Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, et al. Increased incidence of Chlamydia species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerosis versus other forms of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 1996;27:1555-1561.
42. Wong YK, Dawkins KD, Ward ME. Circulating Chlamydia pneumoniae DNA as a predictor of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 1999;34:1435-1439.
43. Kaski JC, Camm AJ. Chlamydia pneumoniae infection and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 1999;34:1440-1442.
44. Howell TH, Ridker PM, Ajani UA, et al. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. *J Am Coll Cardiol*, 2001;37:445-450.
45. Hoffmeister A, Rothenbacher D, Wanner P, et al. Seropositivity to chlamydial lipopolysaccharide and Chlamydia pneumoniae, systemic inflammation and stable coronary artery disease: negative results of a case-control study. *J Am Coll Cardiol*, 2000;35:112-118.
46. Morel DW, DiCorleto PE, Chisolm GM. Endothelial and smooth muscle cells alter low density lipoprotein in vitro by free radical oxidation. *Arteriosclerosis*, 1984;4:357-364.
47. Heermeier K, Schneider R, Heinloth A, et al. Oxidative stress mediates apoptosis induced by oxidized low-density lipoprotein and oxidized lipoprotein(a) *Kidney Int*, 1999;56:1310-1312.
48. Stringer MD, Görög PG, Freeman A, et al. Lipid peroxides and atherosclerosis. *BMJ*, 1989;298:281-284.
49. Cisternas JR. Patofisiologia dos Radicais Livres. In: Douglas CR. *Patofisiologia Geral*. São Paulo: Robe, 2000;21:465-480.

50. Aukrust P, Berge RK, Ueland T, et al. Interaction between chemokines and oxidative stress: possible pathogenic role in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2001;37:485-491.
51. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest*, 1991;88:1785-1792.
52. Holvoet P, Stassen JM, Van Cleemput J, et al. Oxidized low density lipoproteins in patients with transplant-associated coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998;18:100-107.
53. Huhtasaari F, Lundberg V, Eliasson M, et al. Smokeless tobacco as a possible risk factor for myocardial infarction: a population-based study in middle-aged men. *J Am Coll Cardiol*, 1999;34:1784-1790.
54. Benowitz NL. Snuff, nicotine and cardiovascular disease: implications for tobacco control. *J Am Coll Cardiol*, 1999;34:1791-1793.
55. Lee AJ, Smith WC, Lowe GD, et al. Plasma fibrinogen and coronary risk factors: the Scottish Heart Health Study. *J Clin Epidemiol*, 1990;43:913-919.
56. Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, et al. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. *Eur Heart J*, 2005;26:1765-1773.
57. Meade TW, Imeson J, Stirling Y. Effects of changes in smoking and other characteristics on clotting factors and the risk of ischaemic heart disease. *Lancet*, 1987;2:986-988.
58. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, et al. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes*, 2003;52:2346-2352.
59. Holvoet P, Kritchevsky SB, Tracy RP, et al. The metabolic syndrome, circulating oxidized LDL, and risk of myocardial infarction in well-functioning elderly people in the health, aging, and body composition cohort. *Diabetes*, 2004;53:1068-1073.