Marcadores laboratoriais emergentes para doença aterosclerótica: uma revisão integrativa

Emerging laboratory markers for atherosclerotic disease: an integrative review

Beatriz Savoia Serra, Bruna Lazar, Gabriela Tsuha Kawakame, Irving Gabriel Araújo Bispo, Vitor Morais Brambila

RESUMO

Introdução: A doença cardiovascular (DCV) é uma das principais causas de morte no Brasil, representando quase um terço dos óbitos. Diante disso, a análise de marcadores inflamatórios, como proteína C reativa de alta sensibilidade (PCRAs), lipoproteína A [(Lp(a)], homocisteína e metaloproteinases (MMPs), torna-se relevante para entender a patogênese da aterosclerose. A inflamação crônica está diretamente ligada à formação e progressão das placas ateroscleróticas, por meio de mecanismos imunológicos e interações celulares. Esse conhecimento abre caminho para novas abordagens terapêuticas que visam modular a resposta inflamatória e reduzir os riscos da DCV. **Objetivo:** Realizar uma revisão integrativa qualitativa sobre os marcadores emergentes [Lp(a), PCRAs, homocisteína e MMPs)] como fatores de risco para a doença aterosclerótica. **Método**: Abordagem por meio de uma revisão qualitativa integrativa da literatura, buscando eletronicamente artigos em bases de dados, como Scielo, Lilacs e Pubmed. **Resultados:** Após a análise baseada nos critérios de inclusão e exclusão, a leitura dos resumos ou do texto completo e a remoção de artigos duplicados, foram selecionados 14 artigos das plataformas PubMed, SciELO, BVS e LILACS, todos atendendo integralmente aos critérios estabelecidos. **Conclusão:** A revisão destaca o papel de marcadores emergentes na aterosclerose: proteína C reativa de alta sensibilidade, lipoproteína A, homocisteína e metaloproteinases, essenciais para aprimorar a estratificação de risco e orientar intervenções preventivas. Dada a alta prevalência de doenças cardiovasculares, o estudo reforça a necessidade de mais pesquisas para avançar no diagnóstico e manejo clínico dessas condições.

Descritores: Lipoproteína A; Proteína C reativa de alta sensibilidade; Homocisteína; Metaloproteinases; Aterosclerose.

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular disease (CVD) is one of the leading causes of death in Brazil, accounting for nearly one-third of all fatalities. Given this scenario, the analysis of inflammatory markers such as Lipoprotein A [LP(a)], High Sensitivity CRP (hs-CRP), Homocysteine and Metalloproteinases (MMPs) becomes relevant in understanding the pathogenesis of atherosclerosis. Chronic inflammation is directly linked to the formation and progression of atherosclerotic plaques through immune mechanisms and cellular interactions. This knowledge paves the way for new therapeutic approaches aimed at modulating the inflammatory response and reducing CVD risks. **Objective:** To carry out a qualitative integrative review on emerging markers (Lipoprotein A, High Sensitivity CRP, Homocysteine and Metalloproteinases) as risk factors for atherosclerotic disease. **Method:** Approach through an integrative qualitative review of the literature, electronically searching for articles in databases, such as Scielo, Lilacs and Pubmed. **Results:** After the analysis based on the inclusion and exclusion criteria, the review of abstracts or full texts, and the removal of duplicate articles, 14 articles were selected from the PubMed, SciELO, BVS, and LILACS platforms, all fully meeting the established criteria. **Conclusion:** The review highlights the role of emerging markers in atherosclerosis: high-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein(a), homocysteine, and matrix metalloproteinases, which are essential for improving risk stratification and guiding preventive interventions. Given the high prevalence of cardiovascular diseases, the study reinforces the need for further research to advance the diagnosis and clinical management of these conditions.

Keywords: Lipoprotein A; High-sensitivity C-reactive protein; Homocysteine; Metalloproteinases; Atherosclerosis.

Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS)
Data de submissão: 22/04/2025. **Data de aceite:** 29/04/2025.
Autor correspondente: Irving Gabriel Araújo Bispo. Avenida do Cursino, 912, apto. 23B, Saúde, São Paulo - SP, 04132-000
Tel.: (82) 98203-1345 - E-mail: irvingbispo@yahoo.com.br
Conflito de interesses: Todos os autores declaram não haver conflito de interesses.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) continuam entre as principais causas de óbito no Brasil, representando uma parcela significativa das mortes no país. Esse cenário ressalta a necessidade de estratégias que promovam maior qualidade de vida e previnam complicações cardiovasculares[1].

A aterosclerose, uma forma de doença cardiovascular, resulta de uma interação complexa entre lipoproteínas e processos inflamatórios no interior das artérias. A oxidação de lipídios é um dos fatores que desencadeiam a inflamação local, contribuindo para o desenvolvimento das placas ateroscleróticas. Marcadores como a proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as), lipoproteína A [Lp(a)], homocisteína e metaloproteinases (MMPs) têm sido associados a esses processos, mostrando relevância crescente na compreensão da patogênese da aterosclerose. Evidências científicas demonstram que a inflamação crônica desempenha um papel central na formação e no avanço das lesões ateroscleróticas. Mecanismos imunológicos e interações entre células inflamatórias e o endotélio vascular contribuem para o agravamento dessa condição.[2,3,4]

O estudo dos fatores inflamatórios ligados à aterosclerose abre novos caminhos para intervenções terapêuticas direcionadas, focadas em modular a resposta inflamatória. Tais abordagens têm potencial para reduzir os riscos e melhorar os desfechos clínicos em indivíduos com risco elevado de complicações cardiovasculares graves.

MÉTODOS

Este estudo será realizado através de uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de aprofundar o conhecimento sobre marcadores emergentes como fatores de risco para a doença aterosclerótica. Esse método é validado por permitir a síntese e análise crítica do conhecimento científico disponível, além de possibilitar uma avaliação criteriosa da pertinência dos procedimentos metodológicos empregados nos estudos analisados.

Inicialmente foi realizada a definição do tema do trabalho e a elaboração da pergunta norteadora, seguindo o formato PICO, assim como a definição da estratégia de busca, dos descritores e das bases de dados que seriam utilizadas.

Em seguida, houve a definição dos critérios de inclusão e exclusão, busca dos artigos nas bases de dados e identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados, a partir da leitura do resumo, palavras-chave e título das publicações, de modo a avaliar a pertinência ou não do estudo à questão norteadora. Quando as informações contidas no resumo não foram suficientes, realizou-se a leitura integral.

Os critérios utilizados sob uma leitura criteriosa dos resumos ou textos na íntegra foram baseados no tipo de estudo. Foram excluídos aqueles com pouca relevância científica e aqueles em que não há correlação com a utilização do fármaco analisado perante a insuficiência cardíaca, tendo em vista que em muitos deles a análise considera outras comorbidades associadas.

Na etapa seguinte, foi realizada a categorização dos estudos selecionados de acordo com o grau de recomendação e força de evidência em: grau de recomendação A: estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência (compostos por meta-análises ou ensaios clínicos randomizados); grau de recomendação B: estudos experimentais ou observacionais de menor consistência (compostos por outros ensaios clínicos não-randomizados ou estudos observacionais ou estudos caso-controle), conforme a recomendação da Associação Médica Brasileira (AMB). Os estudos referentes aos graus de recomendação C e D não foram incluídos.

A seleção das fontes foi realizada com base na relevância temática e a busca foi realizada nas bases eletrônicas Lilacs, SciELO, BVS e PubMed, utilizando descritores “lipoproteína A”, “proteína C reativa de alta sensibilidade”, “homocisteína”, “metaloproteinases” e “aterosclerose”. Os critérios de inclusão compreenderam artigos originais publicados nos últimos dez anos, disponíveis em português, inglês ou espanhol, e com acesso ao texto completo.

A análise dos estudos selecionados seguiu abordagem qualitativa, permitindo identificar padrões e lacunas no conhecimento. Os dados extraídos foram sistematizados em tabelas para facilitar a síntese e discussão dos resultados, garantindo o rigor metodológico desta revisão.

RESULTADOS

Após análise conforme os critérios de inclusão e exclusão, leitura dos resumos ou texto integral e exclusão de artigos duplicados, foram selecionados 14 artigos publicados nas plataformas PubMed, SciELO, BVS e Lilacs, os quais atenderam integralmente aos critérios de inclusão e exclusão.

A Tabela 1 apresenta um resumo dos principais artigos selecionados nesta revisão integrativa da literatura.

Tabela 1. Resumo dos principais artigos selecionados

Título do artigo	Ano de publicação / base de dados	Número de pacientes do estudo / estudos incluídos	Tópicos relevantes
"C-reactive protein modifies lipoprotein(a)-related risk for coronary heart disease: the BiomarCaRE project"	2024 / PubMed	Norte da Suécia: 10.450 FINRISK: 8.444 DAN-MONICA: 7.582 SHHEC: 15.999 PRIME/Belfast: 2.745 MONICA/KORA: 8.842 MATISS: 4.489 MONICA Brianza: 4.932 Moli-Sani: 24.325 MONICA Catalonia: 5.505	Níveis aumentados de lipoproteína A foram associados à doença cardíaca coronária incidente, independentemente da concentração de proteína C reativa de alta sensibilidade.
"Association of lipid, inflammatory, and metabolic biomarkers with age at onset for incident coronary heart disease in women"	2021 / PubMed	Women's health study: 28.024	Os perfis de risco parecem diferir de acordo com a idade de início da doença cardíaca coronária em mulheres, com o maior risco de eventos prematuros associados ao diabetes e à resistência à insulina.
"Association of lipoprotein(a) levels with myocardial fibrosis in the multi-ethnic study of atherosclerosis"	2023 / PubMed	MESA: 6.814	Níveis elevados de Lp(a) associados a maior fibrose miocárdica intersticial subclínica, aumento da prevalência de cicatriz miocárdica e remodelação atrial esquerda.
"Alterações precoces nas interleucinas circulantes e no risco inflamatório residual após infarto agudo do miocárdio"	2020 / PubMed	BATTLE-AMI: 139	Melhora significativa no balanço das citocinas pró e anti-inflamatórias, exceto da IL-6, durante o primeiro mês pós infarto agudo do miocárdio, sugerindo risco inflamatório residual.
"Lipoproteína (a): estrutura, metabolismo, fisiopatologia e implicações clínicas"	2014 / Scielo		Risco de doença arterial coronariana 2,3 vezes maior em pacientes com Lp(a) acima de 50mg/dL.
"Diet-induced severe hyperhomocysteinemia promotes atherosclerosis progression and dysregulates the plasma metabolome in apolipoprotein-E-deficient mice"	2014 / PubMed		A hiper-homocisteinemia grave promoveu hipometilação sistêmica e vascular e agravou a formação de placas na artéria braquiocefálica de camundongos, os quais apresentaram fígado com esteatose hepatocelular e dano oxidativo.
"Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention"	2007 / PubMed		A homocisteína danifica células e tecidos das artérias ao incitar a liberação de citocinas, ciclinas e outros mediadores de inflamação e divisão celular. Ao afetar as células musculares lisas, a homocisteína produz as alterações do tecido conjuntivo das placas arterioscleróticas, causando fibrose, calcificação, deposição de proteoglicanos e danos às camadas de tecido elástico.
"Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture"	2005 / PubMed		Implicação das metaloproteinases tanto no espessamento íntimo, que envolve deposição de matriz líquida, quanto na ruptura de placa, que envolve destruição de matriz líquida.
"Inhibition of matrix metalloproteinases: a possible therapeutic strategy in arterial hypertension?"	2010 / BVS		O aumento da atividade e dos níveis de MMP-2 pode comprometer o relaxamento vascular, causar hipertrofia arterial e promover excesso de colágeno e elastina, contribuindo para disfunção e remodelamento vascular na hipertensão. A doxiciclina é uma tetraciclina capaz de inibir a atividade das MMPs, demonstrando efeito benéfico no tratamento de doenças como o aneurisma aórtico abdominal, infarto agudo do miocárdio e câncer de colo retal. Em ratos, seu uso foi capaz de reverter a disfunção endotelial e atenuou alterações vasculares causadas pela hipertensão arterial.

continua...

...Continuação

Tabela 1. Resumo dos principais artigos selecionados

Título do artigo	Ano de publicação / base de dados	Número de pacientes do estudo / estudos incluídos	Tópicos relevantes
"Enzymatic modification of low-density lipoprotein in the arterial wall: a new role for plasmin and matrix metalloproteinases in atherogenesis"	2004 / PubMed		Amplas evidências indicam que as MMPs podem enfraquecer a capa fibrosa das placas arteriais e, assim, torná-las propensas a ruptura. As evidências da presença de MMPs ativas e plasmina em lesões ateroscleróticas são abundantes, e MMPs e plasmina interagem funcionalmente e cooperam na degradação da matriz extracelular.
"MMP-1 serum levels predict coronary atherosclerosis in humans"	2009 / PubMed	260	Na análise de regressão multivariável, os níveis séricos de MMP-1 foram associados à carga total de placas.
"Serum matrix metalloproteinase-8 concentrations are associated with cardiovascular outcome in men"	2007 / PubMed	KIHD: 1018	Placas ateroscleróticas carotídeas instáveis de pacientes sintomáticos apresentam níveis aumentados de expressão de proteína MMP-8 ou mRNA, sugerindo seu envolvimento na remodelação da matriz na aterosclerose e sua relação com a ruptura de placa instável.
"Estatística cardiovascular - Brasil 2021"	2021 / Scielo		Análise das principais doenças cardiovasculares no Brasil e os fatores de risco associados, incluindo hipertensão, diabetes, obesidade e tabagismo.

Dados obtidos na pesquisa.

Proteína C reativa e lipoproteína A

Estudos realizados envolvendo 71.678 participantes de oito estudos de coorte prospectivos europeus destacaram a interdependência entre lipoproteína A [Lp(a)], proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as) e doença coronariana (DC)[1]. Foi observado que a PCR-as modula associação entre Lp(a) e DC, especialmente em pacientes com DC estabelecida. Em participantes sem doença coronariana, a Lp(a) estava significativamente associada à DC incidente, independentemente da PCR-as[1]. No entanto, em participantes com doença coronariana pré-existente, a relação entre Lp(a) e eventos recorrentes de DC só foi observada em indivíduos com risco inflamatório residual[1].

Esses resultados sugerem que a PCR-as pode ser um importante modificador do risco associado à Lp(a) para DC, fornecendo implicações valiosas para a identificação de pacientes de alto risco e orientando a seleção para ensaios clínicos direcionados à Lp(a). Essa interação entre Lp(a) e PCR-as indica a importância da aferição da inflamação na avaliação do risco cardiovascular, especialmente em pacientes com DC estabelecida[1].

Tal procedimento é crucial, uma vez que a aterosclerose, influenciada por fatores como Lp(a) e inflamação, é uma condição que pode levar à obstrução do fluxo sanguíneo e aumentar o risco de eventos cardiovasculares graves[1,4].

Homocisteína

As evidências encontradas nos artigos reunidos foram que há fatores de risco, que são responsáveis por alterarem o metabolismo da homocisteína. Esses fatores acabam por provocar uma reação metabólica que resulta em elevações anormais dos níveis de homocisteína no plasma, causando uma síndrome de hiperhomocisteinemia ou homocistinúria. Tal síndrome vem sendo cada vez mais associada a um aumento dos números de doença aterosclerótica, caracterizando-se como um fator de risco para o desenvolvimento dessa doença[7].

Em relação ao desenvolvimento da aterosclerose, estudos recentes identificaram que o aumento da homocisteína afeta a produção do óxido nítrico (NO), através de culturas de células endoteliais. A patogênese da aterosclerose correlacionada com o aumento da homocisteína está vinculada a uma redução da biodisponibilidade do NO de maneira dose-dependente. A alteração da síntese endotelial de NO acarretaria eventos vasculares agudos, principalmente nos casos de indivíduos com fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares[8,9].

Ademais, estima-se que a hiperhomocisteinemia influencia no desenvolvimento do processo de aterosclerose por meio de disfunções endoteliais. Essas disfunções ocorrem em decorrência de mecanismos

auto-oxidativos da homocisteína, a qual produz espécies derivadas de O_2 possivelmente associadas à toxicidade vascular, proliferação de células musculares lisas e oxidação da fração LDL[8,9].

A tiolactona, um derivado da homocisteína que interage com o LDL, provoca agregação, aumento da densidade e absorção pelos macrófagos, favorecendo à formação de células espumosas e estrias gordurosas. A degradação desses agregados resulta na deposição de colesterol e gorduras nas placas em desenvolvimento. Esse anidrido reativo (tiolactona) também é responsável pela resposta inflamatória, uma vez que produz novos antígenos proteicos e anticorpos autoimunes[9].

Por fim, a homocisteína também está associada a outros possíveis efeitos no processo do desenvolvimento da doença aterosclerótica, ocasionando em alterações nas propriedades antitrombóticas do endotélio vascular. Tais alterações resultariam em uma ativação da cascata de coagulação e modificação do tônus vascular, favorecendo um ambiente trombogênico vascular.

É importante ressaltar que não há ainda uma hipótese explicativa que esclareça o porquê da homocisteína aumentada promover esses efeitos aterotrombogênicos.[8,9]

Metaloproteinases

Acredita-se que as metaloproteinases desempenhem um papel fundamental na transformação de lesões ateroscleróticas estáveis em um fenótipo instável e suscetível à ruptura, ao degradar proteínas da matriz extracelular (MEC), que conferem resistência estrutural. As células musculares lisas produzem e depositam essas proteínas da MEC, atuando como agentes protetores contra a desestabilização das placas ateroscleróticas. Além disso, sua ativação contribui para o crescimento da camada íntima e para a remodelação da parede dos vasos em resposta a lesões, principalmente promovendo a migração das células musculares lisas vasculares. Um espectro mais amplo e/ou um nível mais alto de ativação das MMPs, especialmente quando associado à inflamação, pode levar à destruição patológica da matriz e à ruptura da placa. Inibir a atividade de MMPs específicas ou evitar a sua regulação positiva pode ajudar a melhorar o espessamento da camada íntima e prevenir o infarto do miocárdio.[10,11]

Em síntese, as metaloproteinases não apenas participam da invasão celular e promovem a progressão das lesões, como também amplificam os efeitos da inflamação. Esse processo resulta em um maior recrutamento de células inflamatórias, migração de células musculares lisas e intumescimento do ateroma, culminando na instabilidade da placa aterosclerótica.[17]

DISCUSSÃO

Proteína C reativa e lipoproteína A

Estudos com 71.678 participantes de oito coortes europeias demonstraram uma relação entre lipoproteína A [Lp(a)], proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as) e doença coronariana (DC).[1] Os dados indicam que a PCR-as influencia a associação entre Lp(a) e DC, especialmente em indivíduos com a doença já estabelecida.

Entre os participantes sem DC prévia, a Lp(a) mostrou-se um fator de risco independente para novos casos da doença.[1] No entanto, em pacientes com DC preexistente, sua relação com eventos recorrentes foi observada apenas na presença de inflamação residual.[1] Esses achados sugerem que a PCR-as pode modificar o risco associado à Lp(a), destacando a importância da inflamação na estratificação de pacientes de alto risco e na seleção para ensaios clínicos direcionados.

A aterosclerose, influenciada por fatores como inflamação e Lp(a), leva à obstrução do fluxo sanguíneo e ao aumento do risco cardiovascular.[14]

Homocisteína

Estudos avaliando as possíveis variáveis associadas à doença aterosclerótica vêm associando o aumento do número de casos da doença com o aumento dos níveis de homocisteína plasmática.

Kilmer McCully, pesquisador e chefe do Pathology and Laboratory Medicine Services for the United States Department of Veterans Affairs Medical Center in West Roxbury, Massachusetts (EUA), foi conhecido como o pioneiro nos estudos da homocisteína associada à riscos cardiovasculares. McCully realizou estudos que evidenciaram que pacientes com lesões nas artérias possuíam em comum níveis elevados de homocisteína. Logo, propôs a Teoria da Homocisteína nas doenças cardiovasculares, a qual dita que níveis elevados de homocisteína plasmática aumentam o risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Desde então, essa teoria vem sendo cada vez mais elucidada.[9]

A homocisteína consiste em um aminoácido sulfidrílico não essencial derivado da metionina, proveniente da dieta e via metabólito intermediário responsável pela conversão de metionina em cisteína. O excesso dessa proteína no plasma decorre de alterações nas reações metabólicas. Esse processo se inicia com a proteína animal, proveniente da dieta, se convertendo em metionina por meio de uma transulfuração e dando origem à homocisteína.

Após essa formação, pode ter dois destinos: ser metabolizada por remetilação a metionina (reação

Tabela 2. Média das concentrações normais dos diferentes tipos de homocisteína no plasma

	Homocisteína livre	Dissulfeto de homocisteína	Homocisteína cisteína dissulfeto	Homocisteína ligada a proteínas
% plasmática dos tipos de homocisteína	1%	10%	10%	80%

Adaptado de: Amorim, F. et. al, 2011.

catalisada pela MS ou através da betaína homocisteína metiltransferase) ou ser metabolizada por transulfuração a cistationina (catalisada pela CBS).[7]

A metabolização por remetilação da metionina requer ácido fólico (B6) como um substrato e vitamina B12 como um cofator. Em relação ao outro destino, através da transulfuração a cistationina, requer a vitamina B6 como um cofator. Portanto, a dieta proteica derivada de origem animal é essencial para o metabolismo da homocisteína.[7]

A homocisteína pode se apresentar de diversas formas no plasma, sendo elas: homocisteína livre, dissulfeto de homocisteína, homocisteína-cisteína dissulfeto ou na forma ligada a proteínas. Em conjunto, essas formas de apresentação da homocisteína são chamadas de homocisteína total ou homocisteína plasmática. Esses diferentes tipos se apresentam em diferentes concentrações plasmáticas, evidenciadas na Tabela 2.[7]

Metaloproteinases

As metaloproteinases são fundamentais no desencadeamento e progressão dos processos inflamatórios, especialmente nos vasculares, embora seus mecanismos de ação ainda não sejam completamente elucidados.[13] A elevação da atividade das metaloproteinases de matriz (MMPs) desempenha um papel significativo em diversos processos patológicos, incluindo a invasão de células tumorais e a formação de metástases, doenças fibróticas e artrite reumatoide. Entre essas enzimas proteolíticas, a MMP-2 e a MMP-9 destacam-se por sua relevância nas doenças cardiovasculares, contribuindo para a aterosclerose, infarto agudo do miocárdio, doença cardíaca isquêmica, aneurismas vasculares e hipertensão.[12]

Na aterosclerose, a atividade das metaloproteinases é desencadeada após o início do processo inflamatório de formação da placa aterosclerótica, quando células envolvidas na resposta infecciosa, especialmente monócitos e células espumosas, já estão presentes na íntima arterial. Essas células liberam citocinas e superóxidos que ativam as metaloproteinases e produzem colagenases, comprometendo a integridade da placa.[14] Entre as metaloproteinases mais ativas nesse contexto, destacam-se a MMP-1, a MMP-2, a MMP-3, a MMP-9, a MMP-12, a MMP-13 e as desintegrinas e metaloproteinases de matriz (ADAMs), juntamente com os inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs).

CONCLUSÕES

Os resultados desta revisão destacam o papel fundamental de marcadores emergentes na fisiopatologia da doença aterosclerótica como a PCR-as, que se revela como um marcador inflamatório essencial para a estratificação de risco cardiovascular, a Lp(a), que contribui diretamente para processos aterogênicos e trombogênicos, a homocisteína, a qual, por sua vez, desempenha um papel central nas alterações metabólicas associadas à progressão da aterosclerose, e as metaloproteinases, que demonstram impacto relevante na degradação da matriz extracelular e na instabilidade das placas.

Esses achados reforçam a importância da avaliação desses marcadores para aprimorar a estratificação de risco e ir em busca de intervenções preventivas e terapêuticas.

Considerando a alta prevalência global das doenças cardiovasculares, o presente trabalho destaca a relevância de investigações adicionais que explorem o papel desses biomarcadores, contribuindo para avanços no diagnóstico e manejo clínico dessas condições que atingem grande parte da população brasileira.

REFERÊNCIAS

1. Arnold N, Schnabel RB, Blankenberg S, Zeller T, Baldassarre D, Kuulasmaa K, et al. C-reactive protein modifies lipoprotein(a)-related risk for coronary heart disease: the BiomarCaRE project. Eur Heart J [Internet]. 2024 [cited 2025 May 24];45(12):1043-54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38240386/. doi:10.1093/eurheartj/ehad867
2. Berman AN, Biery DW, Besser SA, Lee S, Karol E, Shantha GP, et al. Lipoprotein(a) and major adverse cardiovascular events in patients with or without baseline atherosclerotic cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2024 [cited 2025 May 24];83(9):873-86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38418000/. doi:10.1016/j.jacc.2023.12.031.
3. Chehab O, Abdollahi A, Whelton SP, Wu CO, Ambale-Venkatesh B, Post WS, et al. Association of lipoprotein(a) levels with myocardial fibrosis in the multi-ethnic study of atherosclerosis. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2023 [cited 2025 May 24];82(24):2280-91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38057070/. doi:10.1016/j.jacc.2023.10.016

4. Coste MER, França CN, Izar MC, Teixeira D, Ishimura ME, Maugeri IL, et al. Alterações precoces nas interleucinas circulantes e no risco inflamatório residual após infarto agudo do miocárdio. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2020 [cited 2025 May 24];115(6):1104-11. Available from: https://www.scielo.br/j/abc/a/jHqMJYGDn3fBKnrGTZ8CFGJ/?lang=pt&format=pdf. doi:10.36660/abc.20190567
5. Maranhão RC, Carvalho PO, Strunz CC, Pileggi F. Lipoproteína (a): estrutura, metabolismo, fisiopatologia e implicações clínicas. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2014 [cited 2025 May 24];103(1):76-84. Available from: https://www.scielo.br/j/abc/a/wzH4SbjQ3yrRfvRSPvgMd8t/?format=pdf&lang=pt. doi:10.5935/abc.20140101
6. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta AC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Estatística cardiovascular - Brasil 2021. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2022 [cited 2025 May 24];118(1):115-373. Available from: https://www.scielo.br/j/abc/a/xf6bJDQFs7gyH4cWqVtrkDq/?format=pdf&lang=pt. doi:10.36660/abc.20211012
7. Andrews SG, Koehle AM, Paudel D, Neuberger T, Ross AC, Singh V, et al. Diet-induced severe hyperhomocysteinemia promotes atherosclerosis progression and dysregulates the plasma metabolome in apolipoprotein-E-deficient mice. Nutrients [Internet]. 2024 Jan 23 [cited 2025 May 24];16(3):330. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38337615/. doi:10.3390/nu16030330
8. McCully KS. Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention. Am J Clin Nutr [Internet]. 2007 Nov [cited 2025 May 24];86(5):1563S-8S. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17991676/. doi:10.1093/ajcn/86.5.1563S
9. Johnson JL. Matrix metalloproteinases: influence on smooth muscle cells and atherosclerotic plaque stability. Expert Rev Cardiovasc Ther [Internet]. 2007 Mar [cited 2025 May 24];5(2):265-82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17338671/. doi:10.1586/14779072.5.2.265
10. Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. Physiol Rev [Internet]. 2005 [cited 2025 May 24];85(1):1-31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15618476/. doi:10.1152/physrev.00048.2003
11. Guimarães DA, et al. Inibição de metaloproteinases da matriz extracelular: uma possível estratégia terapêutica na hipertensão arterial? / Inhibition of matrix metalloproteinases: a possible therapeutic strategy in arterial hypertension? Rev Bras Hipertens [Internet]. 2010 Dec 14 [cited 2024 May 7];1-5. Available from: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-585690
12. Torzewski M, Suriyaphol P, Paprotka K, Spath L, Ochsenhirt V, Schmitt A, et al. Enzymatic modification of low-density lipoprotein in the arterial wall: a new role for plasmin and matrix metalloproteinases in atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2004 Nov [cited 2025 May 24];24(11):2130-6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15345515/. doi: 10.1161/01.ATV.0000144016.85221.66
13. Lehrke M, Greif M, Broedl UC, Lebherz C, Laubender RP, Becker A, et al. MMP-1 serum levels predict coronary atherosclerosis in humans. Cardiovasc Diabetol [Internet]. 2009 [cited 2025 May 24];8(1):e50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19751510/. doi: 10.1186/1475-2840-8-50
14. Tuomainen AM, Nyyssönen K, Laukkanen JA, Tervahartiala T, Tuomainen TP, Salonen JT, et al. Serum matrix metalloproteinase-8 concentrations are associated with cardiovascular outcome in men. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2007 [cited 2025 May 24];27(12):2722-8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17932311/. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.154831