

Luçandra Ramos Espírito Santo, Marcelo Perim Baldo,
Thais de Oliveira Faria Baldo, Emerson Ribeiro Lima
(Organizadores)

DISLIPIDEMIAS

conceitos, parâmetros e evidências

DISLIPIDEMIAS

conceitos, parâmetros e evidências

Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes

Wagner de Paulo Santiago
Reitor

Dalton Caldeira Rocha
Vice-Reitor

Ivana Ferrante Rebello
Pró-Reitora de Ensino

Rogério Othon Teixeira Alves
Pró-Reitor de Extensão

Maria das Dores Magalhães Veloso
Pró-Reitora de Pesquisa

Cláudia Luciana Tolentino Santos
Pró-Reitora de Planejamento, Gestão e Finanças

Marlon Cristian Toledo Pereira
Pró-Reitor de Pós-Graduação

©Editora Unimontes

Maria Clara Maciel de Araújo Ribeiro
Editora-Chefe

Conselho Editorial

Maria Clara Maciel de Araújo Ribeiro

Gustavo Henrique Cepolini Ferreira

Ivana Ferrante Rebello

Leandro Luciano Silva Ravnjak

Luiz Henrique Carvalho Penido

Maria da Penha Brandim de Lima

Patrícia Takaki Neves

Tânia Marta Maia Fialho

Vanessa de Andrade Royo

Luçandra Ramos Espírito Santo, Marcelo Perim Baldo,
Thais de Oliveira Faria Baldo, Emerson Ribeiro Lima
(Organizadores)

DISLIPIDEMIAS

conceitos, parâmetros e evidências



Montes Claros|2024

Maria Rodrigues Mendes
Capa

Maria Rodrigues Mendes
Diagramação

Welber Nobre dos Santos
Juliana Pereira Ramos Lagoeiro
Revisão linguística

Este livro foi selecionado por edital
e submetido a parecer duplo cego

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Dislipidemias [livro eletrônico] : conceitos, parâmetros e evidências / Luçandra Ramos
Espírito Santo...[et al.]. -- Montes Claros, MG : Editora Unimontes, 2024.
PDF

Vários autores.

Outros organizadores: Marcelo Perim Baldo, Thais de Oliveira Faria Baldo,
Emerson Ribeiro Lima.

Bibliografia.

ISBN 978-65-86467-86-4

1. Ciências médicas - Pesquisa 2. Colesterol
3. Dislipidemias 4. Doenças cardiovasculares
5. Educação médica 6. Saúde pública I. Santo, Luçandra Ramos Espírito. II. Baldo,
Marcelo Perim. III. Baldo, Thais de Oliveira Faria. IV. Lima, Emerson Ribeiro.

24-233319

CDD-610
NLM-WB-100

Índices para catálogo sistemático: 1. Medicina 610
Eliete Marques da Silva - Bibliotecária - CRB-8/9380

©Editora Unimontes
Campus Universitário Professor Darcy Ribeiro
Montes Claros - Minas Gerais - Brasil
CEP 39401-089 - CAIXA POSTAL 126
www.editora.unimontes.br
editora@unimontes.br
Filiada à



“O que sabemos é uma gota, o que ignoramos é um oceano.”
Isaac Newton

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	9
1. CONCEITOS E HISTÓRIA DAS DISLIPIDEMIAS....	13
Juliana Pereira Ramos Lagoeiro	
Luçandra Ramos Espírito Santo	
Marcelo Perim Baldo	
2. EPIDEMIOLOGIA DAS DCV/DCNT.....	23
Juliana Pereira Ramos Lagoeiro	
Marcelo Perim Baldo	
Thais de Oliveira Faria Baldo	
Gabriel Alencar Mota	
Emerson Ribeiro Lima	
Lorena Aguilar Xavier	
Marília Fonseca Rocha	
Maria Leticia Rodrigues Maia	
3. LIPÍDEOS E SUAS FUNÇÕES.....	33
Gabriel Alencar Mota	
Lorena Aguilar Xavier	
Luçandra Ramos Espírito Santo	
Marcelo Perim Baldo	
4. METABOLISMO DAS LIPOPROTEÍNAS.....	39
Luçandra Ramos Espírito Santo	
Marcelo Perim Baldo	
Thais de Oliveira Faria Baldo	
Luis Felipe Marinho Costa	
5. BASES FISIOPATOLÓGICAS DAS DISLIPIDEMIAS PRIMÁRIAS.....	45
Luçandra Ramos Espírito Santo	
Marcelo Perim Baldo	
Thais de Oliveira Faria Baldo	
Lucas Leal Bastos	

6. CLASSIFICAÇÃO DAS DISLIPIDEMIAS.....	51
Emerson Ribeiro Lima	
Luçandra Ramos Espírito Santo	
Marcelo Perim Baldo	
Fernanda Moreira da Silva	
Gabriela Maria Nascimento Feitosa	
7. ANÁLISES DO PERFIL LIPÍDICO E APOLIPOPROTEÍNAS.....	59
Jaqueline Teixeira Teles	
Marcelo Perim Baldo	
8. FATORES DE RISCO RELACIONADOS ÀS DISLIPIDEMIAS.....	67
Jaqueline Teixeira Teles	
Thais de Oliveira Faria Baldo	
Marcelo Perim Baldo	
9. RAZÃO TG / HDL-C.....	75
Luçandra Ramos Espírito Santo	
Marcelo Perim Baldo	
Thais de Oliveira Faria Baldo	
Ezequiel Novais Neto	
Fernanda Moreira da Silva	
10. TERAPIA NÃO-MEDICAMENTOSA.....	87
Emerson Ribeiro Lima	
Luçandra Ramos Espírito Santo	
Jane Nunes Nogueira	
Maria Leticia Rodrigues Maia	
11. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DAS DISLIPIDEMIAS.....	95
Luçandra Ramos Espírito Santo	
Marcelo Perim Baldo	
Thais de Oliveira Faria Baldo	
12. EVIDÊNCIAS DA INFLUÊNCIA DO STATUS SOCIOECONÔ- MICO.....	105
Luçandra Ramos Espírito Santo	
Marcelo Perim Baldo	
Thais de Oliveira Faria Baldo	
SOBRE OS ORGANIZADORES E OS AUTORES.....	113

APRESENTAÇÃO

Luçandra Ramos Espírito Santo
Marcelo Perim Baldo
Thais de Oliveira Faria Baldo
Emerson Ribeiro Lima

A ciência médica tem evoluído constantemente, especialmente nas últimas décadas, e a compreensão das dislipidemias tem ocupado um papel central nas discussões sobre saúde cardiovascular. As dislipidemias, condições que envolvem desequilíbrios nos níveis de lipídios no sangue, estão intimamente relacionadas a doenças crônicas como as cardiovasculares, que figuram entre as principais causas de morbidade e mortalidade no Brasil e no mundo. Em meio ao crescente volume de informações científicas, este livro foi elaborado com o objetivo de oferecer uma abordagem técnica, ao mesmo tempo acessível, que facilite a compreensão desse tema tão relevante.

Neste livro, percorremos o vasto campo de estudo das dislipidemias, começando por um olhar histórico sobre o desenvolvimento desse conceito, desde a descoberta do colesterol até as contribuições mais recentes da pesquisa clínica e epidemiológica. Baseamo-nos em uma criteriosa revisão de evidências científicas, alinhada ao avanço do conhecimento médico, para proporcionar ao leitor uma base sólida que permita compreender os mecanismos fisiológicos e patológicos que envolvem os lipídios e o metabolismo das lipoproteínas.

A obra está organizada em capítulos que abordam aspectos essenciais para acadêmicos e profissionais de saúde, mas também para todos aqueles interessados em aprofundar-se no tema. O capítulo inicial oferece uma visão panorâmica sobre os conceitos fundamentais e a história das dislipidemias, destacando a evolução do conhecimento ao longo do tempo. Em seguida, exploramos a epidemiologia das doenças cardiovasculares e não transmissíveis, com enfoque nas implicações das dislipidemias para a saúde pública. A partir daí, detalhamos os diferentes tipos de lipídios e suas funções no organismo, proporcionando uma compreensão aprofundada sobre o metabolismo das lipoproteínas e as bases fisiopatológicas das dislipidemias primárias.

Dedicamos também atenção à classificação das dislipidemias, oferecendo uma análise dos parâmetros clínicos e laboratoriais, como o perfil lipídico e as apolipoproteínas, que são cruciais para o diagnóstico e manejo dessas condições.

Um destaque importante da obra é a discussão sobre a razão entre triglicerídeos e HDL-colesterol (TG/HDL-C), um marcador que tem ganhado relevância nos estudos recentes por sua associação com fatores de risco cardiometabólicos e sua utilidade como preditor de risco cardiovascular.

Além disso, abordamos tanto os fatores de risco associados às dislipidemias quanto as estratégias de prevenção e tratamento, que incluem desde intervenções não medicamentosas, como mudanças no estilo de vida, até o uso de terapias farmacológicas. Um capítulo especial é dedicado à análise das influências socioeconômicas e culturais nos níveis lipídicos e no desenvolvimento das dislipidemias, refletindo sobre as disparidades de acesso à saúde e seus impactos na prevalência dessas condições.

Ao reunir esses diferentes aspectos em uma obra coesa, buscamos não apenas esclarecer os mecanismos envolvidos nas dislipidemias, mas também fornecer ferramentas para o entendimento e a aplicação prática desse conhecimento na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares. Estruturamos o conteúdo de forma a facilitar o acesso às informações, com uma linguagem clara e uma sequência lógica, permitindo ao leitor navegar facilmente pelos temas mais complexos.

Esperamos que este livro sirva como uma referência para estudantes, pesquisadores e profissionais da área da saúde, contribuindo para a disseminação do conhecimento sobre as dislipidemias, promovendo a conscientização sobre sua importância no contexto da saúde pública contemporânea.

Os organizadores

CAPÍTULO 1

CONCEITOS E HISTÓRIA DAS DISLIPIDEMIAS

Juliana Pereira Ramos Lagoeiro
Luçandra Ramos Espírito Santo
Marcelo Perim Baldo

Conceitos

A dislipidemia é uma disfunção resultante da interação entre a genética individual e uma multiplicidade de fatores ambientais, incluindo fatores de risco sociais e comportamentais. É caracterizada pela presença de elevados níveis séricos de colesterol total, triglicérides, Low-density lipoprotein (LDL) e ou reduzidos níveis de High-density lipoprotein (HDL) (Garcez *et al.*, 2014). A dislipidemia é, ainda, considerada como um fator de risco independente e prevenível para doenças coronarianas, e tem demonstrado aumentar o risco para: síndrome metabólica, acidente vascular cerebral e mortalidade cardiovascular no geral.

As dislipidemias consistem em elevações acima de valores desejáveis nos níveis séricos de triglicérides (TG), colesterol não-HDL, assim como na redução dos níveis sanguíneos do “bom” colesterol, o HDL. Como prever quem irá desenvolver dislipidemias? Para responder a essa pergunta, é importante saber quais são os fatores de risco para o desenvolvimento das dislipidemias, onde pode-se considerar que é importante a determinação do sexo do indivíduo, idade, hábito de fumar, composição corporal, ou seja, quanto possui de massa magra e massa gorda, consumo alimentar, histórico de alcoolismo, níveis glicêmicos e insulínicos alterados e hipertensão arterial sistêmica. Existe uma associação direta entre presença de dislipidemias e desenvolvimento de doenças cardiovasculares. As dislipidemias, em especial as hiperlipidemias, causam alterações do sistema de homeostase, proporcionando a formação da placa aterosclerótica. Esse processo é complexo, visto que inicialmente desencadeia um processo inflamatório, no qual ocorre a presença de neutrófilos e monócitos sendo que, posteriormente, macrófagos teciduais se instalam localmente. Posteriormente, vai ocorrendo a adesão de células lipídicas que, aos poucos, levam ao endurecimento da artéria afetada, que pode reduzir o calibre de tal forma a ponto de provocar a sua oclusão, levando o indivíduo a drásticas consequências (Rigo *et al.*, 2009).

A começar pelo colesterol

Desde que foi isolado dos cálculos biliares, o colesterol fascinou cientistas de várias áreas da ciência e da medicina. Ao longo da história, treze Prêmios Nobel foram concedidos a cientistas que dedicaram grande parte de suas carreiras à pesquisa do colesterol. François Poulletier de la Salle, um médico e químico francês, foi o primeiro a conseguir isolar os cristais do colesterol, a partir de cálculos biliares. A data desta descoberta, no entanto, varia entre as fontes, há relatos citando 1769, enquanto outros trazem a data de 1784. Trinta anos mais tarde, o químico francês Michel E. Chevreul o nomeou de colessterina (bílis sólida, em grego); mas somente em 1888 a fórmula molecular do colesterol foi estabelecida com precisão, pelo botânico austríaco Friedrich Reinitzer. O austríaco percebeu que a molécula de colesterol tem quatro anéis e, por causa desse esqueleto tetracíclico, tornou-se extremamente difícil elucidar sua estrutura. Isso forçou a que vários cientistas ocupassem parte significativa do seu tempo, mais precisamente os primeiros 25 anos do século XX, na pesquisa da molécula. Assim, depois de muitos anos de dedicação e estudos, a estrutura do colesterol foi estabelecida, principalmente através do trabalho dos químicos alemães Heinrich Otto Wieland e Adolf Otto Reinhold Windaus. Heinrich recebeu o Prêmio Nobel de Química em 1927, pelo seu estudo sobre a constituição dos esteróis e sua relação com as vitaminas; no ano seguinte, Windaus recebeu o mesmo prêmio, pelas descobertas relativas à constituição dos ácidos biliares (Endo, 2010).

A descoberta das lipoproteínas, seu papel no transporte de gordura e sua significância como fatores de risco

A ideia de um sistema de transporte de lipídeos no plasma dos mamíferos evoluiu lentamente ao longo do século passado. Na virada deste século, descobriu-se que as globulinas do plasma continham lecitina e que a digestão das proteínas plasmáticas com pepsina liberava pequenas quantidades de gordura e colesterol. A lipoproteína de alta densidade (HDL) foi inicialmente isolada do soro de cavalo em 1929 e da lipoproteína de baixa densidade (LDL) somente 31 anos depois, em 1950. Foi então demonstrado que a flutuação do plasma ultra centrifugado revelava uma série de lipoproteínas como LDL e HDL e que incluíam a lipoproteína de muito baixa densidade: VLDL; permitindo suas quantificações. Posteriormente, descobriu-se que os ácidos graxos livres (AGL) no plasma estavam ligados à

albumina e variavam com a alimentação e o jejum. Os componentes proteicos das lipoproteínas (apolipoproteínas) foram caracterizados no período de 1960 a 1970 e o receptor de LDL foi identificado em 1974. O transporte de lipídios foi, então, estabelecido como um sistema onde lipoproteínas eram mediadas por receptores para tecidos-alvo. Defeitos neste sistema devido a receptores geneticamente alterados ou ausentes explicaram dislipidemias, que levariam a aterosclerose, xantomatose e doença de Alzheimer. Na aterosclerose, os vasos sanguíneos se tornam rígidos, alterando o fluxo sanguíneo, e será descrito com detalhes posteriormente. A xantomatose refere-se a uma situação clínica em que ocorre formação de nódulos ou placas de depósito de colesterol na pele. Enfim, qual a relação do colesterol com o cérebro? Curioso ressaltar que o cérebro produz seu próprio colesterol, e essa substância tem um efeito orgânico de manter as células cerebrais em atividade, ou seja, o colesterol ajuda a manter os neurônios vivos e saudáveis, de modo que a sua presença previne os males cerebrais provocados pela tão falada doença de Alzheimer.

Retomando a aterosclerose, foi possível constatar, durante o século XIX, que essa alteração vascular ficava bem reconhecida, mas sua significância etiológica e patológica não havia sido estabelecida. As hipóteses que a explicavam, variaram de fluxo sanguíneo alterado à aderência de coágulos sanguíneos que gradualmente transformaria em placas ateroscleróticas. O primeiro indício de que o colesterol estava relacionado à aterosclerose remonta a 1910, quando o alemão Adolf Windaus relatou que as placas ateroscleróticas de aortas de seres humanos continham concentrações 20 vezes maiores de colesterol do que as aortas normais. Três anos depois, o patologista russo Nikolai Anitschkow alimentou, com colesterol puro, coelhos; o que produziu acentuada hipercolesterolemia e aterosclerose grave na aorta destas cobaias. Esta foi a primeira produção experimental de aterosclerose. Pesquisas mais apuradas sobre o papel do colesterol na aterosclerose humana não começaram realmente até a década de 1940, devido a uma visão predominante de que a doença era uma simples consequência do envelhecimento e não podia ser evitada. No ano anterior, em 1939, um estudo realizado por um médico norueguês, Carl Müller, buscou a correlação entre a herança genética com o colesterol e ataques cardíacos. Nesse estudo, foram avaliadas várias famílias de tamanhos consideráveis onde foram feitas associações positivas entre níveis séricos elevados de colesterol e ataques cardíacos precoces como uma característica hereditária. Alguns anos depois, em meados da década de 1960, a compreensão genética dessa síndrome, que veio a ser conhecida como hipercolesterolemia familiar (FH), foi mais extensivamente estudada pelo endocrinologista americano Avedis K. Kha-

chadurian. O pesquisador descreveu duas formas clinicamente distintas de FH em famílias endogâmicas. - a forma homozigótica, em que os indivíduos afetados manifestam hipercolesterolemia grave ao nascer (com níveis plasmáticos de colesterol total de cerca de 800 mg / dL) e ataques cardíacos que ocorrem aos 5 anos de idade; e a forma heterozigótica, caracterizada por níveis séricos de colesterol total de 300 a 400 mg / dL e ataques cardíacos precoces que ocorrem tipicamente entre 35 e 60 anos de idade. Atualmente, outros estudos mais avançados sobre as características hereditárias de diversas condições cardiometabólicas estão ocorrendo, como objetos de estudo que remontam à instituição da análise genômica nas coortes de Framingham, em 2006.

Doença cardiovascular nos EUA a partir de 1940 e o estudo em Framingham

Retornando historicamente ao ano de 1940, podia-se observar que a doença cardiovascular era a principal causa de mortalidade entre os americanos, sendo responsável por uma em cada duas mortes. A prevenção e o tratamento eram tão mal compreendidos que a maioria dos americanos aceitou a morte precoce por doença cardíaca como inevitável. Franklin Delano Roosevelt, presidente em tempo de guerra dos Estados Unidos de 1933 a 1945, não estava de forma alguma isento da epidemia, sofrendo de insuficiência cardíaca devido a fatores de risco não diagnosticados e, posteriormente, não tratados. Os cuidados médicos prestados ao presidente antes de sua morte súbita, enquanto ainda no cargo em 1945, ilustram o estado precário da compreensão das doenças cardiovasculares em meados do século XX. Em 1947, enquanto os legisladores elaboravam a National Heart Act, o Serviço de Saúde Pública dos EUA delegou a um jovem oficial e médico americano com 32 anos de idade chamado Gilcin Meadors a finalidade de compilar uma proposta para o futuro estudo epidemiológico. Embora inicialmente com foco em cardiopatia isquêmica, Dr. Meadors estabeleceu estudos para os 65 anos seguintes, propondo “estudar a expressão da doença arterial coronariana em uma população ‘normal’ ou não selecionada e determinar os fatores predisponentes ao desenvolvimento da doença, por meio de exames clínicos e laboratoriais e acompanhamento a longo prazo”.

O Dr. Paul Dudley White, do Hospital Geral de Massachusetts, e o Dr. David Rutstein, da Harvard Medical School, defenderam que o estudo epidemiológico fosse localizado em Framingham, Massachusetts. O local do estudo foi

considerado ideal devido à resposta entusiástica dos médicos da área, e Framingham foi eleita como a melhor cidade, quando comparadas às demais, devido à proximidade geográfica de muitos dos cardiologistas da Harvard Medical School. Os residentes da cidade de Framingham já haviam participado do Estudo de Demonstração de Tuberculose de Framingham, duas décadas antes.

Uma data marcada na história americana e que reflete nos demais países do mundo foi o dia 16 de junho de 1948, em que o presidente Harry Truman sancionou o “National Heart Act”. Nele, o Congresso dos Estados Unidos declarou: “O congresso, em suas atribuições, declara que a saúde da Nação está seriamente ameaçada por doenças do coração e circulação, incluindo pressão alta... Essas doenças são as principais causas de morte nos Estados Unidos e mais de um entre cada três de nossos cidadãos morrem delas” (U.S. Congress 1948, 464). A lei alocou uma doação de 500.000 dólares para um estudo epidemiológico de vinte anos sobre doenças do coração, e também estabeleceu o Instituto Nacional do Coração (National Heart Institute), que hoje é conhecido como Instituto Nacional do Coração, Pulmão e do Sangue.

Historicamente três meses depois, mais precisamente em 29 de setembro de 1948, o Framingham Heart Study examinou seus próprios membros da equipe com o propósito de testar cronogramas, procedimentos, equipamentos e técnicas para entrevistas e preenchimento de registros, salientando aspectos importantes em relação à padronização do estudo, evitando, assim, erros ou vieses consideráveis na amostra analisada. Depois de tudo organizado e checado no dia 11 de outubro de 1948, o estudo examinava oficialmente o seu primeiro participante de Framingham, passado exatamente um ano da chegada do médico americano Gilcin Meadors em Massachusetts.

Dentro de alguns meses após o primeiro exame, o recém-criado Instituto Nacional do Coração assumiu o controle do estudo. Gilcin Meadors, oficial e médico atuante na saúde pública, foi responsável pela construção da infraestrutura de estudo, embora o Instituto Nacional do Coração tenha desempenhado um papel importante na garantia da robustez científica inicial do estudo. No andamento do estudo, a coorte original foi recrutada entre 1948 e 1952 e consistia de 5209 pessoas residentes da cidade de Framingham, com idades entre 28 e 62 anos. Os primeiros grandes resultados do estudo foram publicados em 1957, quase uma década após o participante inicial ter sido examinado. A demora se deve à complexidade do estudo, onde as avaliações físicas e entrevistas com os participantes da primeira coorte aconteciam a cada 2 anos, pois o objetivo era associar características da população aos desfechos cardiovasculares.

Simultaneamente ao estudo do coração ocorrido em Framingham, outros estudos estavam acontecendo. Assim, no início dos anos 50, o estudo epidemiológico da ligação colesterol-coronária foi revelado por John Gofman, um cientista e advogado americano, da Universidade da Califórnia em Berkeley, que usou a ultracentrífuga recém-desenvolvida para separar as lipoproteínas do plasma por flutuação. Gofman descobriu não só que os ataques cardíacos estavam correlacionados com níveis elevados de colesterol no sangue, mas também que o colesterol estava contido na lipoproteína de baixa densidade (LDL). Ele também observou que os ataques cardíacos eram menos frequentes quando o sangue continha níveis elevados de lipoproteína de alta densidade (HDL).

O interesse clínico no colesterol levou a um esforço intenso na década de 1950 para determinar o caminho pelo qual o colesterol é sintetizado no corpo. A maioria dos passos cruciais nesse complexo caminho, envolvendo 30 reações enzimáticas, foi elaborada por quatro bioquímicos – os alemães Konrad E. Bloch e Feodor Lynen, o australiano John Cornforth e o húngaro George Popják. A síntese de colesterol ocorre em quatro etapas: (1) condensação de três unidades de acetato para formar um intermediário de seis carbonos, mevalonato; (2) conversão de mevalonato em unidades de isopreno ativadas; (3) polimerização de seis unidades de isopreno de 5 carbonos para formar o esqualeno linear de 30 carbonos; (4) ciclização de esqualeno para formar o núcleo esteroide, com uma série de mudanças para produzir colesterol.

A terceira reação, nos primeiros estágios, é a etapa comprometida e limitante da taxa: a redução da HMG-CoA a mevalonato é o principal ponto de regulação da via do colesterol. Os principais esboços desse caminho foram concluídos em 1960, após árdua trajetória de pesquisa, e Bloch e Lynen receberam merecidamente o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1964.

Procurando por inibidores da síntese do colesterol

À medida que aumentavam as evidências de que altos níveis de colesterol no sangue estavam ligados a doenças cardíacas, cientistas da academia e da indústria começaram a procurar medicamentos para reduzir o colesterol no sangue. Nas décadas de 1950 e 1960, muitas indústrias farmacêuticas estavam em busca de moléculas que bloqueariam um dos 30 passos da síntese de colesterol da acetil-coenzima A (CoA). Muitas moléculas homólogas aos intermediários ao longo da via foram sintetizadas. Algumas moléculas foram eficazes em animais,

mas nenhuma delas foi eficaz a nível clínico. Triparanol (MER / 29), que foi introduzido no uso clínico nos EUA em 1959, foi o primeiro agente redutor de colesterol que inibiu a síntese de colesterol. No entanto, foi retirado do mercado no início dos anos 1960 por causa de efeitos colaterais graves, incluindo cataratas.

Fato é que as estatinas são imensamente consumidas na atualidade, estima-se que 30 milhões de pessoas em todo o mundo estejam tomando essa droga. Diz-se que as vidas de milhões de pessoas foram ampliadas através da terapia com estatina.

Caminhando na história e retornando a Framingham, no ano de 1971, mais de 20 anos após o início do estudo, com a renovação do financiamento, este começou a recrutar os descendentes dos participantes originais de Framingham para uma nova “coorte de filhos”. O objetivo dessa nova coorte foi fornecer informações sobre o agrupamento familiar de doenças. Como o estudo também exigiria o exame de indivíduos biologicamente não relacionados, os cônjuges dos participantes da prole também foram convidados para o estudo e acabaram preenchendo quase um terço da amostra do estudo. A criação de uma coorte baseada na família era presciente, dado o surgimento de novas tecnologias de genotipagem e sequenciamento algumas décadas depois.

Thomas Dawber, o segundo diretor do estudo, observou que a prática médica, em meados do século 20, era direcionada para cuidar daqueles que já eram doentes cardiovasculares, em vez de prevenir doenças. Dawber tinha tido sucesso limitado em alterar a forma como os médicos praticavam a medicina, apesar dos primeiros achados do estudo de Framingham, e concluiu que mudanças nas atitudes dos profissionais médicos são importantes para que se tenha avanços.

Assim, estudos de Framingham e outras coortes epidemiológicas contribuíram para uma mudança de paradigma na segunda metade do século XX, de um foco no tratamento de indivíduos com doença cardiovascular estabelecida para a prevenção da doença naqueles em risco. Um elemento-chave dessa estratégia foi a capacidade de identificar indivíduos com maior probabilidade de ter um evento cardiovascular futuro, para possibilitar o direcionamento de intervenções preventivas. Estudos neste período lançam luz sobre o que agora chamamos de “fatores de risco” cardiovasculares, incluindo hipertensão, hiperlipidemia e diabetes mellitus. Na verdade, o termo “fator de risco” foi popularizado por Thomas Dawber e William Kannel por sua publicação de 1961: “Fatores de risco no desenvolvimento da doença coronariana”.

A articulação do conceito de fator de risco estabeleceu as bases para o desenvolvimento de escores de risco clínico. A primeira tentativa de criar uma função de risco multivariável para doença coronariana em Framingham foi publicada por Truett, Cornfield e Kannel em 1967.

O perfil de risco mais conhecido é o Escore de Risco de Framingham para Doenças Coronarianas, publicado em 1998 por Wilson e colaboradores. Essa função se tornou a base do calculador de risco adotado pelo Adult Treatment Panel do National Cholesterol Education Program, nos Estados Unidos.

No final do século XX, os pesquisadores de Framingham identificaram a necessidade de ampliar o conhecimento sobre fatores de risco genéticos e ambientais para doenças cardiovasculares. Assim, em 2002, eles iniciaram o recrutamento de uma nova geração de participantes, a coorte da Terceira Geração. A coorte era composta por filhos de participantes da coorte dos descendentes. Reconhecendo o poder da abordagem baseada na família, os pesquisadores deram prioridade a 879 famílias grandes e extensas que já tinham múltiplos participantes no estudo.

Os investigadores também reconheceram, à época, as desvantagens de uma coorte predominantemente na raça branca de ascendência europeia. Devido a isso, a coorte Omni1 foi recrutada em 1994 e incluiu 506 minorias étnicas residentes em Framingham. Uma década depois, outros 410 participantes minoritários foram recrutados através da coorte Omni2. Essas duas coortes (Omni1 e Omni2) foram recrutadas com o mesmo objetivo: integrar minorias étnicas e populacionais ao estudo, devido terem notado que a coorte original era predominantemente de raça branca e descendência europeia.

Em 2006, os Institutos Nacionais de Saúde financiaram o projeto SHA-Re (SNP Health Association Resource), que apoiou a genotipagem em todas as coortes de Framingham. Os dados permitiram que Framingham contribuísse para o esforço global de estudar os determinantes genéticos de doenças complexas, o que levou à identificação de centenas de variantes genéticas comuns que influenciam o risco de doenças cardiovasculares.

Referências

ENDO, A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proceedings Of The Japan Academy, Series B*, [s.l.], v. 86, n. 5, p.484-493, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.2183/pjab.86.484>.

GARCEZ, M. R.; PEREIRA, J. L.; FONTANELLI, M. M.; MARCHIONI, D. M. L.; FISBERG, R. M. Prevalência de Dislipidemia Segundo Estado Nutricional em Amostra Representativa de São Paulo. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v.103, n.6, jul. 2014.

HAJAR, R. Framingham contribution to cardiovascular disease. *Heart Views*, [s.l.], v. 17, n. 2, p.78-81, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/1995-705x.185130>.

INGELSSON, E. *et al.* Contemporary Trends in Dyslipidemia in the Framingham Heart Study. *Archives Of Internal Medicine*, [s.l.], v. 169, n. 3, p.279-286, 9 fev. 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2008.561>.

LONG, M. T.; FOX, C. S. The Framingham Heart Study — 67 years of discovery in metabolic disease. *Nature Reviews Endocrinology*, [s.l.], v. 12, n. 3, p.177-183, 18 jan. 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2015.226>.

MAHMOOD, S. S *et al.* The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *The Lancet*, [s.l.], v. 383, n. 9921, p.999-1008, mar. 2014. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61752-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61752-3).

OLSON, R. E. Discovery of the Lipoproteins, Their Role in Fat Transport and Their Significance as Risk Factors. *The Journal Of Nutrition*, [s.l.], v. 128, n. 2, p.439-443, 1 fev. 1998. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jn/128.2.439s>.

RIGO, J. C. *et al.* Prevalência de síndrome metabólica em idosos de uma comunidade: comparação entre três métodos diagnósticos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 93, p. 85-91, 2009.

TSAO, C. W; VASAN, R. S. Cohort Profile: The Framingham Heart Study (FHS). *International Journal Of Epidemiology*, [s.l.], v. 44, n. 6, p.1800-1813, dez. 2015. Oxford University Press (OUP). DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyv337>.

CAPÍTULO 2

EPIDEMIOLOGIA DAS DCNT/DCV

Juliana Pereira Ramos Lagoeiro

Marcelo Perim Baldo

Thais de Oliveira Faria Baldo

Gabriel Alencar mota

Emerson Ribeiro Lima

Lorena Aguiar Xavier

Marília Fonseca rocha

Maria Letícia Rodrigues Maías

As doenças cardiovasculares (DCV) apresentam significativo impacto sobre a habilidade funcional dos indivíduos e são a maior causa de morbidade e mortalidade no Brasil e no mundo (Bandeira *et al.*, 2024). Mais de 70% das mortes no planeta são atribuídas às doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), que incluem as DCV, sendo mais de 17 milhões de óbitos por DCV no mundo em 2019 (Oliveira *et al.*, 2022).

Essas doenças foram responsáveis por cerca de 10% de todas as mortes em nível mundial, considerando o período do início do século XX. Dados mostram que, no ano de 1990, já determinavam 30,9% da mortalidade global, e aproximadamente 63% do total das mortes ocorreram em países em desenvolvimento, lembrando que o Brasil está incluído nessa classificação.

A literatura evidencia que, no decorrer dos anos, o número de mortes por doenças cardiovasculares vem diminuindo em países de alta renda e aumentando em países de baixa e média renda (Schramm *et al.*, 2004).

A carga das doenças crônicas, especialmente das cardiovasculares, nos países em desenvolvimento, vem sendo amplamente discutida e é uma das grandes preocupações da OMS. Em países de baixa e média renda, os fatores de risco cardiovascular, especialmente o fumo e a obesidade, aumentam cada vez mais (Andrade Filho, 2005). Como resultado, as vítimas das doenças cardiovasculares são pessoas jovens e em idade produtiva, o que causa grande impacto econômico. Em 2019, 1.249.908 anos de vida produtiva foram perdidos na força de trabalho do Brasil em razão de doenças cardiovasculares (Bandeira *et al.*, 2004). No caso da obesidade, a situação se agrava ainda mais, porque hoje as crianças já estão sendo afetadas por essa condição (Andrade Filho, 2005). Pode-se perceber que, em classes de renda mais baixa, já é possível detectar sobrepeso, uma vez que os alimentos altamente calóricos, mas pobres em valor nutritivo, apresentam preços mais baixos e, por isso, são mais acessíveis a essa população (Andrade Filho, 2005).

Um estudo mostrou que, até os anos de 1960/1970, as doenças cardiovasculares eram a principal causa de morte nos países desenvolvidos, enquanto nos países em desenvolvimento a principal causa estava relacionada a doenças infecciosas. Em 1960, a Finlândia tinha uma das taxas mais altas de mortalidade atribuída a doenças cardiovasculares, observou-se em 20 anos (1972 a 1992) uma redução em 55% da mortalidade relacionada a essas doenças (Yusuf *et al.*, 2001b). Atribuiu-se essa redução às medidas preventivas governamentais com consequente mudança nos hábitos de vida da população, que levou à diminuição dos níveis de colesterol, pressão arterial (PA) e tabagismo (Yusuf *et al.*, 2001b). Nos Estados Unidos, em 1980, a doença cardíaca foi a principal causa de morte entre as pessoas na faixa etária de 45 a 64 anos. Em 2000, os dados mostram que o câncer foi a principal causa de morte nessa faixa etária, com um declínio de aproximadamente 67% na mortalidade relacionada a doenças cardiovasculares. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), nos países desenvolvidos, as estratégias de prevenção e tratamento dessas doenças se mostram eficazes, enquanto nos países em desenvolvimento elas vêm contribuindo de forma significativa para o índice total de mortalidade.

Estudo de Yusuf *et al.* (2001a) destaca que o perfil do estado de saúde e doença da sociedade está historicamente ligado com o nível de organização social e de desenvolvimento econômico. Assim, com a industrialização, as maiores causas de morte e incapacidade, em muitas sociedades, deixaram de ser as deficiências nutricionais e as doenças infecciosas e passaram a ser relacionadas com as doenças crônicas (Reddy; Yusuf, 1998; Yusuf *et al.*, 2001a). Essa mudança foi chamada, por Omran (1971), de “transição epidemiológica”, que se caracteriza pelas mudanças temporais nos padrões de mortalidade, morbidade e invalidez em uma população específica (Yusuf *et al.*, 2001a; Schramm *et al.*, 2004).

A teoria da transição epidemiológica traça um paralelo à transição demográfica, representada pela redução das taxas de natalidade e mortalidade total, assim como pela elevação da expectativa de vida (Schramm *et al.*, 2004). Como consequência dessas mudanças, a teoria da transição epidemiológica explica que está ocorrendo um processo de mudança nos padrões de morbidade e mortalidade das populações, relacionada a uma evolução dos problemas de saúde da sociedade, os quais deixariam de ser caracterizados por doenças agudas e infecciosas, e passariam a ser relacionados com as DCNT, incluindo as doenças cardiovasculares (Schramm *et al.*, 2004; Martins *et al.*, 2021). Além disso, a teoria propõe que,

com isso, há um deslocamento da carga de morbimortalidade dos grupos mais jovens para os mais idosos e a transformação de uma situação de predomínio da mortalidade para outra de predomínio da morbilidade (Martins *et al.*, 2021). O processo de urbanização e industrialização, assim como maior aporte de investimento em saúde e em qualidade de vida aumentaram a taxa de mortalidade por doenças crônicas como consequência das mudanças no estilo de vida advindas do contato com a tecnologia (Yusuf *et al.*, 2001a; Schramm *et al.*, 2004). No entanto, a elevação no consumo de tabaco, a disponibilidade de produtos ricos em gordura, o sedentarismo e o estresse tornam as pessoas mais expostas aos fatores de risco para doenças cardiovasculares (Leeder *et al.*, 2004; Schramm *et al.*, 2004). Entretanto, pode-se observar que a transição epidemiológica pode não ocorrer simultaneamente e de forma homogênea em todas as regiões mundiais (Yusuf *et al.*, 2021a; Martins *et al.*, 2021). Em um certo momento, países diferentes ou até mesmo regiões diferentes de um mesmo país podem passar por uma determinada fase ou estágio da transição epidemiológica, de acordo com as suas características (Yusuf *et al.*, 2021a; Martins *et al.*, 2021).

Alguns estudos apontam que o Brasil não obedece ao modelo de transição epidemiológica típico, ocorrido em países desenvolvidos ou até mesmo em países em desenvolvimento, uma vez que, em algumas regiões do país, tem ocorrido uma superposição entre as etapas em que predominam tanto as doenças não-transmissíveis quanto as infecciosas ou parasitárias (Brasil, 2005; Schramm *et al.*, 2004; Martins *et al.*, 2021).

A situação de saúde no Brasil se caracteriza por uma transição demográfica acelerada e por uma situação epidemiológica de tripla carga de doenças (Martins *et al.*, 2021). Envolve, ao mesmo tempo: uma agenda não concluída de infecções, desnutrição e problemas de saúde reprodutiva; o desafio das doenças crônicas e de seus fatores de riscos (Brasil, 2005; Martins *et al.*, 2021). O efeito combinado de redução dos níveis de fecundidade e de mortalidade, em especial a mortalidade infantil, resulta numa transformação da pirâmide etária da população (Schramm *et al.*, 2004). Projeções do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) mostram que a população idosa no país representará 18,6% em 2030 e 33,7% em 2060, reiterando essa transição demográfica (Silva *et al.*, 2023).

Uma população em processo rápido de envelhecimento significa um crescente incremento relativo das condições crônicas, em especial das doenças crônicas, porque elas afetam mais os segmentos de maior idade (Brasil, 2005; Schramm *et al.*, 2004).

Um marco histórico importante para essa mudança foi a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil em 1990, consolidado pela lei orgânica de saúde 8080, a qual permitiu acesso universal à saúde para todos os cidadãos, o que colaborou para redução das doenças agudas (Brasil, 2005; Martins *et al.*, 2021). Todavia, as mortes por DCV continuam elevadas e podem ser decorrentes da alta prevalência e, ao mesmo tempo, do ineficaz controle dos fatores de risco nas diferentes populações, bem como do aumento e envelhecimento populacional (Oliveira *et al.*, 2022; Silva *et al.*, 2023). Em suma, as DCNT são de mais difícil controle, quando comparadas às doenças agudas, uma vez que as DCNT dependem das modificações de hábitos de vida do indivíduo, algo que, para a saúde pública, encontra barreiras no âmbito socioeconômico e educacional da população (Silva *et al.*, 2023). É importante ressaltar que as DCNT impactam a vida do paciente com limitações, mortalidade prematura e perda de qualidade de vida, além de impactar no sistema de saúde por estarem associadas a grandes custos de tratamento, e por serem responsáveis por uma maior carga de morbimortalidade em todo o planeta (Brasil, 2021; Silva *et al.*, 2023).

A Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) de 2020 demonstrou que, na medida em que a idade avança, aumentam as doenças crônicas, de tal modo que 25,8 milhões dos brasileiros de 65 ou mais anos relataram ser portadores de pelo menos uma doença crônica em 2019 (Noronha; Castro; Gadelha, 2023). A conclusão do exame da situação demográfica mostra que, prospectivamente, o perfil epidemiológico brasileiro será, cada vez mais, pressionado pelas doenças crônicas (Noronha; Castro; Gadelha, 2023). Pode-se presumir, portanto, que, no futuro, a transição demográfica muito rápida poderá determinar uma elevação progressiva da morbimortalidade por condições crônicas no Brasil, tanto em termos absolutos como relativos.

A situação epidemiológica brasileira pode ser analisada em várias vertentes: a mortalidade, os fatores de riscos e a carga de doenças. A transição epidemiológica singular do país, observada pelo lado da mortalidade, indica que, em 1930, nas capitais do país, as doenças infecciosas respondiam por 46% das mortes e que esse valor decresceu para um valor próximo a 5% em 2000; ao mesmo tempo, as doenças cardiovasculares, que representavam em torno de 12% das mortes em 1930, responderam, em 2009, por quase 30% de todos os óbitos (Brasil, 2005). Dez anos depois, em 2019, observa-se que as DCV ocupam um espaço ainda maior quanto ao número de óbito, sendo uma das principais causas de óbito de pessoas acima de 50 anos, juntamente com neoplasias malignas e doenças respi-

ratórias, além de ocupar o primeiro lugar em número de óbitos por capítulos da CID-10 (Brasil, 2021).

Outra forma de analisar a situação epidemiológica é pela carga de doenças. A análise da carga de doenças no Brasil, medida pelos anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (AVAI), mostra que a carga de AVAI por doenças crônicas não transmissíveis representou 69% da carga total em 2019, além de representar 75% das mortes totais do país (Martins *et al.*, 2021). Enquanto isso, as condições agudas, expressas nas doenças infecciosas, parasitárias, desnutrição e causas externas, representam 31% da carga de doenças (Martins *et al.*, 2021, mas deve-se observar, ainda, que uma parte significativa das doenças infecciosas, aquelas de longo curso, devem ser consideradas como condições crônicas, o que aumenta, além de dois terços, a presença relativa das condições crônicas na carga de doenças (Mendes, 2012).

A situação epidemiológica brasileira traz consigo uma epidemia oculta, a das doenças crônicas (Mendes, 2012). Em 2012, a taxa de mortalidade padronizada em função da idade, por doenças crônicas no Brasil, era de 600 mortes por cem mil habitantes, o que representava o dobro da taxa do Canadá e 1,5 vezes a taxa do Reino Unido (Mendes, 2012). Como consequência, estimava-se que morriam, a cada dia, no Brasil, mais de 450 pessoas, somente em decorrência de infartos agudos do miocárdio e acidentes vasculares encefálicos (Mendes, 2012). Na atualidade, essa taxa de mortalidade sofreu declínio, passando a ser 229,35 por 100 mil habitantes em 2019 (Feliciano; Villela; Oliveira, 2023).

Segundo o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), do Ministério da Saúde, em 2019 as DCNT foram a primeira causa de óbito na faixa etária de 30 a 69 anos, sendo 738.371 óbitos por DCNT no Brasil (Brasil, 2021; Feliciano; Villela; Oliveira, 2023). As DCV lideram como causa de óbito geral no Brasil em 2019 e em 2022, com 364.132 mortes associadas em 2019 (Brasil, 2021; Oliveira *et al.*, 2022; Feliciano; Villela; Oliveira, 2023).

A taxa de mortalidade padronizada por idade de DCV foi 355,4 por 100 mil habitantes em 1990 e 175,7 por 100 mil habitantes em 2019, indicando uma redução de 50,6% (Oliveira *et al.*, 2022). No entanto, mesmo havendo redução da taxa de mortalidade no período estudado, observa-se que o número total de óbitos por DCV aumentou, dado associado à transição demográfica da população, que cresceu e ficou mais velha (Oliveira *et al.*, 2022). Pode-se afirmar que, a partir das informações analisadas, o Brasil apresenta um processo de envelheci-

mento de sua população e uma situação de transição epidemiológica, caracterizada pela queda relativa das condições agudas e pelo aumento relativo das condições crônicas (Brasil, 2021).

De acordo com alguns pesquisadores, as origens das doenças cardiovasculares são encontradas na própria sociedade (Leeder *et al.*, 2004). Uma prevalência elevada de doenças cardiovasculares é vista, em geral, onde há abundância de alimentos ou em locais de ingestão de alimentos altamente calóricos, mas com baixo valor nutricional; onde o tabagismo é prevalente; e em sociedades em que as pessoas não praticam exercício físico e o nível de estresse é alto (Leeder *et al.*, 2004; Yusaf *et al.*, 2021a).

Os fatores de risco dominantes para as doenças cardiovasculares se dividem em duas categorias: modificáveis e não-modificáveis (Leeder *et al.*, 2004). Entre os fatores de risco não modificáveis incluem-se a idade, o gênero e a predisposição genética (Leeder *et al.*, 2004). Os fatores de risco modificáveis englobam o tabagismo, a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a dislipidemia, a obesidade, a resistência à insulina, a diabetes mellitus tipo II (DM) e o sedentarismo (Leeder *et al.*, 2004; Mansur; Favarato, 2012). Desses últimos fatores, alguns são considerados doenças, como a HAS, a obesidade e a DM, as quais, muitas vezes, requerem intervenção médica (Leeder *et al.*, 2004). Os fatores de risco para as doenças cardiovasculares aceleram a progressão dos processos patológicos em nível vascular e miocárdico e, com o passar do tempo, levam a doenças fatais, como acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência renal crônica, entre outras (Leeder *et al.*, 2004).

Em 2019, o Brasil apresentava 16,8 milhões de indivíduos com DM, ocupando o quinto lugar no mundo em quantidade de adultos com essa doença (Oliveira *et al.*, 2022). A prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) no país, a partir dos 18 anos de idade, foi de 22,8%, e nos indivíduos com mais de 75 anos foi de 47,1%, sendo mais prevalente nas regiões do Sudeste e do Sul (Oliveira *et al.*, 2022). Além disso, observa-se também um percentual de adultos com excesso de peso e obesidade de 57,5% no país para homens; e 62,5% para mulheres, em 2019. Dados de 2019 indicam que até 12,8% dos adultos usam algum derivado do tabaco e que houve uma redução significativa na prevalência do tabagismo em adultos, de 35,6% entre os anos de 2006 a 2019 (Oliveira *et al.*, 2019).

Com relação ao sedentarismo, é citado como outro fator de risco preocupante, pois apenas 14,9% da população brasileira praticam alguma atividade

física de forma suficiente, a região Sudeste e a região Sul apresentam os menores índices, com 13,8% e 15,1%, respectivamente. Estes aspectos indicam a elevada porcentagem da população no Brasil com excesso de peso, 48,5%, e com obesidade 14,5%, onde a região Sul apresenta as maiores prevalências, com 52,3% do total de sua população com excesso de peso e 25,7% com obesidade. O consumo abusivo de álcool é outro fator prevalente em 18,0% da população brasileira, sendo que a região Nordeste, com 21,2%; e a região Norte, com 19,0%, apresentam os maiores índices dentre as demais regiões do país.

Ao analisar a etiologia de um indivíduo e sua relação com crenças pessoais, pode-se verificar que essas podem estar relacionadas com a percepção subjetiva para adquirir determinada doença ou em adotar certas medidas terapêuticas (Yusuf *et al.*, 2001a). Percebe-se que a importância em identificar e classificar os fatores de risco não pode ser dissociada do contexto social no qual as pessoas estão inseridas e de seu estilo de vida (Yusuf *et al.*, 2001a). Valores culturais e crenças, situações socioeconômicas e aspectos cognitivos necessitam ser considerados, pois podem implicar diretamente no processo de adoecer e cuidar de si (Yusuf *et al.*, 2001a).

Referências

BANDEIRA, T. F. G. S. *et al.* Estimativa de Produtividade Perdida Atribuída a Doenças Cardiovasculares na América do Sul. *Arq. Bras. Cardiol.* v. 121, n. 3, mar. 2024. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230521>.

BRASIL. Ministério da Saúde. *A vigilância, o controle e a prevenção das doenças crônicas não-transmissíveis: DCNT no contexto do Sistema Único de Saúde brasileiro*. Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas e agravos não transmissíveis no Brasil 2021-2030*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021.

FELICIANO, S. C. C.; VILLELA, P. B.; OLIVEIRA, G. M. M. Associação entre a Mortalidade por Doenças Crônicas Não Transmissíveis e o Índice de Desenvolvimento Humano no Brasil entre 1980 e 2019. *Arq. Bras. Cardiol.* v. 120, n. 4, 2023. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20211009>.

ANDRADE FILHO, C. W. Organização Mundial da Saúde (Ed.). *Prevenção de doenças crônicas: um investimento vital*. Ottawa: Public Health Agency Of Canada. p. 36, 2005.

GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global Burden of 87 Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223-49. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.

LEEDER, S. et al. *A race against time: the challenge of cardiovascular disease in developing economies*. 2. ed. New York: Columbia University. p. 54, 2004.

MANSUR, A. P.; FAVARATO, D. Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e na região metropolitana de São Paulo: atualização 2011. *Arq. Bras. Cardiol.*, [s.l.], v. 99, n. 2, p.755-761, ago. 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2012005000061>.

MARTINS, T. C. F. et al. Transição da morbimortalidade no Brasil: um desafio aos 30 anos de SUS. *Ciência & Saúde Coletiva.*, v. 26, p. 4483-4496, 2021. DOI: 10.1590/1413-812320212610.10852021

MENDES, E. V.. *O cuidado das condições crônicas na atenção primária à saúde: o imperativo da consolidação da estratégia de saúde da família*. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2012

NORONHA, J. C.; CASTRO, L.; GADELHA, P. *Doenças crônicas e longevidade: desafios para o futuro*. Fundação Oswaldo Cruz, Editora Fiocruz. Rio de Janeiro, 2023.

OLIVEIRA, G. M. M. et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 118, n. 1, p. 115-373, jan. 2022. REDDY, K. Srinath;

SCHRAMM, Joyce Mendes de Andrade et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, [s.l.], v. 9, n. 4, p. 897-908, dez. 2004. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-81232004000400011>.

SILVA, Alanna Gomes da et al. Tendências temporais de morbidades e fatores de risco e de proteção para doenças crônicas não transmissíveis em pessoas idosas residentes nas capitais brasileiras. *Rev Bras Epidemiol*. v. 26, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-549720230009.supl.1.1>

YUSUF, S. et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases: Part I. *Circulation*, [s.l.], v. 104, n. 22, p. 2746-2753, 27 nov. 2001. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/hc4601.099487>.

YUSUF, S. *et al.* Global Burden of Cardiovascular Diseases: Part II. *Circulation*, [s.l.], v. 104, n. 23, p. 2855-2864, 4 dez. 2001. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/hc4701.099488>.

YUSUF, S.. Emerging Epidemic of Cardiovascular Disease in Developing Countries. *Circulation*, [s.l.], v. 97, n. 6, p. 596-601, 17 fev. 1998. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.97.6.596>.

CAPÍTULO 3

LIPÍDIOS E SUAS FUNÇÕES

Gabriel Alencar Mota

Lorena Aguilar Xavier

Luçandra Ramos Espírito Santo

Marília Fonseca Rocha

Os lipídios são substâncias que apresentam a característica de serem insolúveis em água. Apresentam funções biológicas importantes, sendo as gorduras e óleos as principais formas de armazenamento de energia (Nelson; Cox, 2019). A definição de óleos e gorduras é baseada na sua consistência. As gorduras são sólidas ou pastosas à temperatura ambiente e possuem grande quantidade de ácidos graxos saturados, enquanto os óleos são líquidos na temperatura ambiente e podem ser monoinsaturados ou poliinsaturados. Dentre os lipídeos de importância biológica, os triacilgliceróis (TG) são os mais abundantes na natureza e representam em média 90% da gordura encontrada nos alimentos. Esse lipídeo contém um glicerol e três ácidos graxos na sua composição.

Do ponto de vista nutricional, considerando uma dieta equilibrada, eles respondem por 25% a 30% do valor energético total (VET). Podem ser encontrados no plasma compondo as lipoproteínas, como componentes de membranas biológicas e também no tecido adiposo armazenado.

Esses compostos são considerados boas fontes de energia para o ser humano, pois fornecem 9 quilocalorias por grama, em contraste com os carboidratos e proteínas, que fornecem 4 quilocalorias.

Um homem adulto, pesando em média 70 Kg e medindo 1.70 m de altura, apresenta um armazenamento de, em média, 10 a 15 kg de triacilgliceróis no tecido adiposo (Jakobsen *et al.*, 2009).

Esse armazenamento é importante em situações de necessidade. Quando ficamos muito tempo sem nos alimentar, o organismo começa a degradar esses triacilgliceróis de reserva para produção de energia para desempenho das funções vitais. Os adipócitos contêm uma enzima denominada de lipase sensível a hormônio que hidrolisa os triacilgliceróis de reserva em ácidos graxos e glicerol. O ácido graxo poderá ser transportado para os tecidos que precisam de energia. As pessoas que apresentam excesso de peso armazenam uma quantidade ainda maior desse nutriente, podendo suprir as suas necessidades por meses. Assim, em caso de um

acidente onde os indivíduos passam muitas horas presos, sem nenhuma oferta de alimentos, pode-se inferir que as pessoas que possuem uma maior reserva lipídica podem levar vantagem em relação a outro sem reserva alguma. Pode-se dizer que a pessoa que apresenta uma maior reserva deste nutriente tem mais chances de sobreviver, nesse caso.

Dentre outras funções desse macronutriente, pode ser citado o transporte de vitaminas lipossolúveis e fornecimento de ácidos graxos essenciais pertencentes à família do ômega-3 (ácido linolênico) e ômega-6 (ácido linoleico). Esses ácidos graxos essenciais são poliinsaturados e devem ser obtidos a partir da alimentação, uma vez que o ser humano não consegue sintetizá-los, sendo boas fontes alimentares de óleos vegetais e óleos de peixe e considerados cardioprotetores, em decorrência da sua ação anti-inflamatória sobre o endotélio dos vasos sanguíneos.

A ingestão diária de TG vem mudando ao longo dos tempos, em decorrência da transição nutricional que levou à modificação do padrão alimentar, com consumo elevado de alimentos ultraprocessados ricos em gorduras saturadas e trans. Essa mudança está associada ao aumento da obesidade e doença cardiovascular. Por esse motivo, já foram considerados vilões. Ressalta-se que a influência dos TG nos níveis lipêmicos depende dos ácidos graxos que o compõem. Alguns estudos demonstram associação positiva com o consumo de gordura trans com as doenças cardiovasculares, visto que essas substâncias causam ação direta no endotélio vascular. Já sobre as gorduras saturadas existem controvérsias, mas sabe-se que devem ser substituídas por lipídios polinsaturados que estão associados ao menor risco das DCV.

Antes que muitos leitores decidam por abolir definitivamente a gordura da sua dieta, vale lembrar que funções biológicas desempenhadas por elas são essenciais para o bom funcionamento do corpo e que pesquisas mais recentes revelaram que a boa qualidade do lipídio consumido é mais significativa do que a quantidade consumida, portanto, importante a fonte da gordura ingerida.

Diante da variedade de funções, a dieta restritiva dos lipídios pode ocasionar problemas no organismo humano, uma vez que esse nutriente é essencial para a sobrevivência humana, como, por exemplo, os fosfolipídios e esteróis são elementos estruturais das membranas biológicas.

Os lipídios biologicamente mais relevantes são os fosfolipídios, o colesterol, os triacilgliceróis (TG) e os ácidos graxos. Os fosfolipídios são lipídios que compõem as membranas celulares. O colesterol é a base química para a formação dos hormônios esteroides, ácidos biliares e vitamina D.

Os triacilgliceróis são a principal fonte de gordura da dieta, podem também ser sintetizados no fígado a partir do excesso de calorias provenientes dos carboidratos e proteínas que originarão os ácidos graxos que se unem ao glicerol, formando triacilgliceróis, sendo transportados em lipoproteína VLDL. Altos níveis de triglicérides costumam acompanhar-se de baixos níveis de HDL (Martins *et al.*, 2017).

Os ácidos graxos podem ser classificados como saturados (ausência de duplas ligações entre seus átomos de carbono), mono ou poliinsaturados, de acordo com o número de ligações duplas em sua cadeia. Os ácidos graxos saturados mais frequentemente presentes em nossa alimentação são: láurico, mirístico, palmítico e esteárico (que variam de 12 a 18 átomos de carbono). O mais frequente dentre os monoinsaturados é o ácido oleico, composto por 18 átomos de carbono. Quanto aos poli-insaturados, podem ser classificados como ômega 3 (presentes os ácidos Eicosapentaenoico – EPA, linolênico e Docosahexaenoico – DHA), ou ômega 6 (linoleico), de acordo com presença da primeira dupla ligação entre os átomos de carbonos, a partir do grupo hidroxila.

Devido aos resultados controversos quanto aos efeitos dos ácidos graxos monoinsaturados, alguns estudos encontraram resultados benéficos quanto à melhora do perfil de lipídios plasmáticos e outros verificaram elevação do risco para doenças cardiovasculares. Os ácidos graxos nomeados Ômega-3 são compostos por: ácido docosahexaenoico (ou DHA), alfa-linolênico (ALA, origem vegetal) e ácido eicosapentaenoico (EPA, origem marinha). Esses ácidos trazem uma série de efeitos sobre diversos aspectos fisiológicos e do metabolismo, tais como melhora da função autonômica, antiarrítmica, diminuição da agregação plaquetária e da pressão arterial, assim como melhora da função endotelial, estabilização da placa de ateroma e redução dos níveis séricos de triglicérides. O efeito sobre a trigliceridemia ocorre devido à ação desse ácido graxo na redução da síntese de apo-B e aumento do seu catabolismo, simultaneamente pode acelerar o catabolismo dos quilomícrons por estimular a atividade da enzima lipoproteína lipase (Santos *et al.*, 2013).

Com tudo isso, pode-se dizer que a substituição parcial de ácidos graxos saturados por poliinsaturados reduz o risco de eventos cardiovasculares e de mortes súbitas e precoces decorrentes desses eventos.

A gordura trans são isômeros geométricos e de posição dos ácidos graxos insaturados, estando na configuração trans (Santos *et al.*, 2013). Estudos têm

comprovado a direta associação entre a gordura trans e LDL-c e mediadores inflamatórios e uma associação inversa com a lipoproteína de alta densidade (HDL-c), indicando uma maior chance de desenvolvimento de doenças cardiovasculares nos indivíduos que consomem alimentos ricos em gordura trans.

Em atenção às presentes controvérsias sobre o efeito colesterolemizante do colesterol alimentar, diversas diretrizes internacionais recomendam a restrição das gorduras totais e do colesterol da dieta, a fim de se reduzir e controlar os níveis de colesterol e lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) plasmáticos (Santos *et al.*, 2013). No entanto, é importante ressaltar que uma dieta equilibrada, contendo macronutrientes e micronutrientes, deve ser adotada em toda a vida do indivíduo.

Referências

- GERALDO, J. M.; ALFENAS, R. C. G. Papel da dieta na prevenção e no controle da inflamação crônica: evidências atuais. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, [s.l.], v. 52, n. 6, p.951-967, ago. 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302008000600006>.
- JAKOBSEN, M. U. *et al.* Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, [s.l.], v. 89, n. 5, p.1425-1432, 11 fev. 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2008.27124>.
- LAWRENCE J. *et al.* Effects of Protein, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate Intake on Blood Pressure and Serum Lipids. *Jama*, [s.l.], v. 294, n. 19, p.2455-2464, 16 nov. 2005. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.294.19.2455>.
- LIMA, F. E. L. *et al.* Ácidos graxos e doenças cardiovasculares: uma revisão. *Revista de Nutrição*, [s.l.], v. 13, n. 2, p.73-80, ago. 2000. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s1415-52732000000200001>.
- MARTINS, M. V. *et al.* Association between triglycerides and HDL-cholesterol ratio and cardiovascular risk factors among elderly persons receiving care under the family health strategy of Viçosa, Minas Gerais. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, [s.l.], v. 20, n. 2, p. 236-243, abr, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1981-22562017020.160059>.

MARTINS, M. D.P.S.C. *et al.* Consumo Alimentar, Pressão Arterial e Controle Metabólico em Idosos Diabéticos Hipertensos. *Rev Bras Cardiol*, v. 23, n. 3, p.162-70, 2010.

MENSINK, R. P *et al.* Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, [s.l.], v. 77, n. 5, p.1146-1155, 1 maio 2003. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/77.5.1146>.

NELSON, D. L.; COX, M. M. *Princípios de bioquímica de Lehninger*. Porto Alegre: Artmed, 2011. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

SANTOS, Raul D. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. v.100, p.1-40, 2013.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia*, Rio de Janeiro, v. 109, n. 1, p.1-76, ago. 2017.

SCHIAVO, M. *et al.* Influência da dieta na concentração sérica de triglicerídeos. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 39, n. 4, 2003.

SOUZA, J. D. *Prevalência e fatores associados à dislipidemias em idosos de Viçosa/ MG*. 2014. 105 f. Dissertação (Mestrado em Valor nutricional de alimentos e de dietas; Nutrição nas enfermidades agudas e crônicas não transmissíveis) - Curso de Ciência da Nutrição, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2014.

CAPÍTULO 4

METABOLISMO DAS LIPOPROTEÍNAS

Luçandra Ramos Espírito Santo

Marcelo Perim Baldo

Thais de Oliveira Faria Maldo

Luis Felipe Marinho Costa

Como visto anteriormente, os lipídeos são substâncias hidrofóbicas, de modo que precisam de outras moléculas para serem transportados no plasma sanguíneo, contando, portanto, com a ajuda das lipoproteínas. As Lipoproteínas desempenham a função de solubilização, assim como o transporte dos lipídeos. São moléculas compostas basicamente por fosfolipídeos, colesterol, ésteres de colesterol e triacilgliceróis e também de Apolipoproteínas (apo). Lipídeos e proteínas, quando combinados, produzem partículas de diferentes densidades, como quilomícrons, VLDL, IDL, LDL e HDL. O que difere uma lipoproteína da outra é a quantidade de proteínas e lipídios que cada uma apresenta na sua composição, o que influencia diretamente a função desempenhada por elas. Assim, as apos têm diversas funções no metabolismo das lipoproteínas, como as apos B100 e B48 que fazem parte da montagem da partícula, ainda a apo B100 merece destaque, atuando como ligante a receptores de membrana, enquanto que as apos CII, CIII e AI atuam como cofatores enzimáticos. Conforme a estrutura e composição lipídica e proteica, cada lipoproteína pode ser: Quilomícron, VLDL, IDL, LDL, HDL (Forti; Diamant, 2006).

Quilomícrons (QM)

São sintetizadas no intestino a partir da gordura exógena, ou seja, provenientes da alimentação, e, por esse motivo, apresenta elevadas concentrações em TG. São, por isso, de tamanho maior e densidade menor. Quando ingerimos triacilgliceróis a partir da alimentação, esses sofrem digestão pela ação da enzima lipase pancreática, sendo hidrolisados a ácidos graxos e a 2-monoacilgliceróis no lúmen do intestino, esses, por sua vez, se juntam com os sais biliares e formam micelas. As micelas adentram as células do intestino onde são remontados, formando os triacilgliceróis (TAG) novamente. TAG agora se une à apoproteína B48, fosfolipídios e colesterol, formando o quilomícron, que são exocitados para a linfa e, por fim, caem na circulação geral. Nesse trajeto, os QM recebem da

HDL e apo CII e apo E, podendo, a partir de agora, sofrer ação da lipase lipoproteica (LPL). Essa enzima está presente principalmente no endotélio dos capilares dos tecidos musculares e adiposo e hidrolisa os TAG presentes nessa lipoproteína em ácidos graxos e glicerol. Os ácidos graxos serão utilizados pelo músculo como fonte de energia e no tecido adiposo será armazenado como TAG, ao condensar com um glicerol (Forti e Diament, 2006).

À medida que o QM sofre ação da LPL, vai perdendo triacilgliceróis e, por fim, devolve para a HDL a apo CII e pode, então, ser reconhecido por receptores de apo E no fígado. Remanescentes de quilomícrons capturados pelo fígado podem ser utilizados na formação de VLDL (Forti; Diament, 2006).

A proteína Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1-L1), parte de um transportador de colesterol intestinal, está situada na membrana apical do enterócito e promove a passagem do colesterol através da borda em escova desta célula, facilitando a absorção intestinal do colesterol. A inibição da proteína NPC1-L1, com consequente inibição seletiva da absorção intestinal do colesterol, tem sido reconhecida como importante alvo terapêutico no tratamento da hipercolesterolemia. Outro fato importante é que remanescentes de quilomícrons e ácidos graxos também são capturados pelo fígado, onde são utilizados na formação de VLDL (Geraldo; Alfenas, 2008).

VLDL - Lipoproteínas de Densidade Muito Baixa (Very Low Density Lipoprotein)

São produzidas predominantemente no fígado no estado alimentado, quando ingerimos excesso de calorias na forma de carboidratos. O excesso de carboidratos forma um ácido graxo de cadeia longa que se une ao glicerol P, formando o TAG; esse, por sua vez, deverá deixar o fígado ligado ao VLDL. A formação da VLDL se dá pela união da apo B100 e triacilgliceróis formados no fígado. São transportadas do fígado para o sangue, onde, então, recebe da HDL a apo E e apo CII. Ao receber a apo CII, estará pronta para receber a ação da LPL que faz a hidrólise do TAG dessa lipoproteína em ácidos graxos e glicerol. Essa enzima é inibida pela apo CIII. O glicerol retorna ao fígado e os ácidos graxos poderão ser utilizados pelo músculo como fonte de energia e pelo tecido adiposo para serem armazenados como gotículas de gordura. Semelhante ao que ocorre com os quilomícrons. À medida que a VLDL sofre ação da LPL, ocorre redução da quantidade de triacilgliceróis formando IDL (intermediate density lipoproteins).

ILD continua sofrendo ação da LPL, perdendo mais TAG, passando, então, a se chamar LDL. A apoCII é devolvida para a HDL e o fígado pode reconhecer a LDL pelos receptores apoB100 (Forti; Diamant, 2006).

Durante o metabolismo da VLDL, ocorre trocas lipídicas com as HDL, por intermédio da ação da Proteína de Transferência de Ésteres de Colesterol (CETP, do inglês cholesteryl ester transfer protein), as VLDL trocam TG por ésteres de colesterol com as HDL. A CETP vem sendo testada como alvo terapêutico no tratamento de dislipidemias, em particular no tratamento da HDL baixa, portanto, na redução do risco cardiovascular. Indivíduos que apresentam trigliceridemia, ou seja, níveis elevados de triglicerídeos, possuem soros turvos devido a hiperlipidemia, apresentam valores elevados de triglicerídeos e, conseqüentemente, VLDL (Martins *et al.*, 2010).

LDL - Lipoproteínas de Baixa Densidade (Low Density Lipoprotein):

São ricas em colesterol e pouco TAG e contém apo B100. Tem como função transportar colesterol para os tecidos extra-hepáticos, onde existe a presença do receptor apo B100. Parte do LDL é captada por receptores no fígado, podendo ser utilizado para produção de sais biliares ou, ainda, sofrer esterificação pela enzima ACAT (Colesterol Aciltransferase) dentro da célula (Forti; Diamant, 2006).

Receptores de LDL no fígado controlam os níveis sanguíneos de colesterol. Mutações nesses receptores aumentam os níveis de LDL no sangue.

A expressão dos LDLR nos hepatócitos é a principal responsável pelo nível de colesterol no sangue e depende da atividade da enzima Hidroximetilglutaril Coenzima A (HMG-CoA) redutase, enzima-chave para a síntese intracelular do colesterol hepático. A inibição da HMG-CoA redutase e, portanto, da síntese intracelular do colesterol, é um importante alvo terapêutico no tratamento da hipercolesterolemia. Com a queda do conteúdo intracelular do colesterol, ocorre aumento da expressão de LDLR nos hepatócitos e a maior captura de LDL, IDL e VLDL circulantes por essas células (Forti; Diamant, 2006).

Recentemente, a identificação e a caracterização da Pró-proteína Convertase Subtilisina/Kexina Tipo 9 (PCSK9) puderam introduzir novos conhecimentos ao metabolismo dos colesterolis. A PCSK9 é uma protease expressa principalmente pelo fígado, rins e intestino, capaz de inibir a reciclagem do LDLR de volta à superfície celular, resultando em diminuição do número de receptores e

aumento dos níveis séricos de LDL. A inibição da enzima PCSK9, outro potencial foco no tratamento da hipercolesterolemia, bloqueia a degradação do LDLR, elevando, portanto, a capacidade de clearance do colesterol LDL plasmático (Forti; Diamant, 2006; SBC, 2017).

HDL - Lipoproteína de Alta Densidade (High Density Lipoprotein):

Apresenta um tamanho menor e uma densidade maior quando comparadas às anteriormente citadas, sendo formada no fígado e no intestino delgado como HDL nascente que contém pouco colesterol e ricas em proteínas. Seu principal conteúdo proteico é constituído pelas apolipoproteínas AI e AII (Forti; Diamant, 2006).

HDL apresenta uma enzima chamada lecitina-colesterol-aciltransferase (LCAT), cuja função é esterificar o colesterol livre. A HDL nascente também capta o colesterol livre dos tecidos extra-hepáticos, por meio de uma proteína ABCA1, e o esterifica pela ação da LCAT, formando o HDL3, que ainda são pobres em colesterol e, ao captar mais colesterol, faz esterificação novamente, formando HDL2, consideradas ricas em ésteres de colesterol, transportando-o para o fígado para formação dos ácidos biliares ou, então, para tecidos produtores de hormônios esteroides. A captação pelo fígado se dá por receptores SRB1 no fígado (Forti; Diamant, 2006).

As moléculas de HDL são consideradas como o bom colesterol e, de fato, é verdade, já que faz o transporte reverso do colesterol (Martins *et al.*, 2010).

A HDL também tem outras funções que favorecem a proteção do leito vascular contra a aterogênese, como a inibição da fixação de moléculas de adesão e monócitos ao endotélio; a remoção de lípidos oxidados da LDL e o estímulo à liberação de óxido nítrico (SBC, 2017).

As lipoproteínas são muito utilizadas na prática médica, visto que a quantificação destas compõe a avaliação do perfil lipídico de cada indivíduo, e, através dos resultados laboratorialmente obtidos, pode-se orientar as pessoas quanto aos hábitos alimentares e estilo de vida adotados, inclusive se é necessário ou não a utilização de tratamento medicamentoso (Souza, 2014).

Referências

FORTI, N.; DIAMENT, J. Lipoproteínas de alta densidade: aspectos metabólicos, clínicos, epidemiológicos e de intervenção terapêutica. Atualização

para os clínicos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [s.l.], v. 87, n. 5, p.671-679, nov. 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2006001800019>.

GERALDO, J. M.; ALFENAS, R. C. G. Papel da dieta na prevenção e no controle da inflamação crônica: evidências atuais. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, [s.l.], v. 52, n. 6, p.951-967, ago. 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302008000600006>.

MARTINS, M. D.P.S.C. *et al.* Consumo Alimentar, Pressão Arterial e Controle Metabólico em Idosos Diabéticos Hipertensos. *Rev. Bras. Cardiol.*, v. 23, n. 3, p.162-70, 2010.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia*, Rio de Janeiro, v. 109, n. 1, p.1-76, ago. 2017.

SOUZA, J. D. *Prevalência e fatores associados à dislipidemias em idosos de Viçosa/ MG*. 2014. 105 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciência da Nutrição, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2014.

CAPÍTULO 5

BASES FISIOPATOLÓGICAS DAS DISLIPIDEMIAS PRIMÁRIAS

Luçandra Ramos Espírito Santo

Marcelo Perim Baldo

Thais de Oliveira Faria Baldo

Lucas Leal Bastos Moraes

Tendo em vista as alterações do perfil lipídico, conclui-se que a hipertrigliceridemia e a hipercolesterolemia estão associadas ao acúmulo de quilomícrons e/ou de VLDL ou lipoproteínas ricas em colesterol, como o LDL-c, respectivamente, no compartimento vascular. Esses excessos, em sua maioria, são resultado de alterações nas enzimas que controlam o metabolismo dessas partículas, como LPL, as Apo ou, ainda, doenças monogênicas com imperfeições nos genes, especificamente, no gene do *LDLR* ou no gene *APOB100*. Como consequência, surgem alterações bioquímicas associadas ao incremento da síntese ou diminuição da quebra dessas partículas. Quando avaliamos a hipercolesterolemia, especialmente as de origem familiar, observamos a importância das mutações nos genes, como, por exemplo, *LDRL* que resultam em alterações de membrana e função dessas partículas. Mais comumente, o que se nota é a participação de múltiplos genes, tendo como resultado as hipercolesterolemias poligênicas, em que a interação entre fatores ambientais e genéticas determinam o fenótipo lipídico do paciente (SBC, 2017).

Com o acúmulo dessas lipoproteínas somadas à interação de múltiplos fatores extremamente prevalentes, como obesidade, hipertensão arterial, diabetes mellitus e agressão endotelial, ocorre uma promoção do processo de síntese e oxidação da placa aterosclerótica, caracterizando o processo de aterosclerose. Assim sendo, cada uma das lipoproteínas exerce um papel fundamental no mecanismo de aterogênese (Furtado *et al.*, 2009).

A partícula de LDL-c é uma das mais aterogênicas, uma vez que, em altos níveis, há uma tendência maior para que ocorra seu acúmulo na camada íntima, além do fato de que se trata de uma partícula com maior facilidade para se oxidar, favorecendo sua captação por macrófagos, culminando com a formação das células espumosas. Sua facilidade em se oxidar é produto do fato que os ácidos graxos poliinsaturados constituintes das moléculas de LDL-nativa sofrem facilmente alterações bioquímicas associadas a oxidação destes, facilitando o processo de fagocitose e degradação dos macrófagos.

Além disso, as células mais prevalentes do ambiente vascular, como as endoteliais e as musculares lisas, promovem o processo de oxidação das LDL-nativas. Como agravante do processo, a LDL-c oxidada inibe a migração das células endoteliais, mecanismo essencial nos processos de restabelecimento da integridade vascular após dano na angiogênese, de forma proporcional à concentração e ao grau de oxidação da LDL-c, mediado pela formação dos hidroperóxidos lipídicos, gerando, como consequência, um círculo vicioso para o processo aterosclerótico (Lima; Couto, 2006).

Já as HDL-c têm efeito protetor na aterogênese, com papel crucial no controle de doenças cardiovasculares. Sua proteção cardiovascular associa-se à capacidade destas para realizarem o transporte reverso das partículas do ateroma, favorecendo a sua retirada do endotélio, direcionando-as para o fígado, a fim de que possam ser metabolizadas (Lima; Couto, 2006). Assim sendo, níveis baixos de HDL-c permitem que as partículas gordurosas permaneçam por mais tempo na circulação, favorecendo sua oxidação e a formação das placas. Dessa forma, o que se deseja são níveis elevados de HDL-c somados a baixos índices de colesterol total e LDL-c (Feig *et al.*, 2011).

Como citado, diante da importância da molécula de HDL-c, é importante elencar as principais causas para níveis reduzidos dessas partículas. São eles: ausência ou imperfeições da apo AI, valores reduzidos ou ausentes da enzima LCAT (lecitina acil transferase) e associados a doença de Tangier, hipoalfalipoproteinemia familiar, alguns casos de hipoalfalipoproteinemia familiar, hiperlipidemia combinada familiar e síndrome metabólica. Outras condições também justificam níveis reduzidos de HDL-c, como tabagismo, baixa ingestão de gorduras, obesidade visceral, níveis séricos elevados de triglicerídeos e alguns medicamentos como bloqueadores beta adrenérgicos, esteroides e progestágenos androgênicos (SBC, 2017).

Níveis elevados também são constatados, no entanto, ao contrário do que vimos anteriormente, eles raramente estão associados a deficiências genéticas. Um exemplo é a deficiência de CETP (proteína transportadora de colesterol esterificado), todavia os níveis elevados gerados por essa condição não se associam à proteção cardiovascular. As condições mais comumente observadas com o aumento sérico de HDL-c são a prática regular de exercícios aeróbicos, a qual eleva tanto a LCAT como a LLP, e diminui a LH, dieta rica em gordura saturada e colesterol que retarda o *metabolismo* de apo AI, o consumo regular de álcool,

o qual inibe a LH e aumenta a síntese de apo AI e de apo AII e a uso de alguns medicamentos, como estrógenos e fenitoína (Ineu *et al.*, 2006)

Uma lipoproteína que merece destaque é a Lp(a), uma vez que consegue exercer ações trombogênicas e aterogênicas simultaneamente, promovendo trombose, processo inflamatório, formação das células espumosas e atuando, consequentemente, na fisiopatologia das doenças coronarianas. Não se sabe estimar qual é a sua relação com os eventos cardíacos, mas acredita-se que esteja associada ao fato de que a Lp (a) possui alta afinidade com as partículas da matriz extracelular, além de alta suscetibilidade de acumular lipídios oxidados, o que estimula o processo inflamatório (Tsimikas *et al.*, 2005).

Trata-se de uma apolipoproteína formada pela junção entre uma molécula de LDL-c e uma de Apo (a), sendo que essa última é muito semelhante ao plasminogênio, o que confere as propriedades trombogênicas da Lp(a). Quanto a esse estímulo trombogênico, acredita-se que ele seja resultante da competição com os sítios de plasminogênio graças às semelhanças observadas entre as duas moléculas. Por sua similaridade a essa proteína fibrinolítica, a apo(a) liga-se à rede de fibrina na luz arterial, sem, contudo, degradá-la, impedindo, assim, a destruição do trombo na área da lesão aterosclerótica, aumentando o risco de obstrução e isquemia. Por essas funções, observa-se que altas concentrações de Lp(a) têm sido associadas com o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Sharrett *et al.*, 2001).

O interessante é que a síntese e o metabolismo dela independe das demais lipoproteínas e que seus níveis plasmáticos são pouco influenciados pela dieta, atividade física e fatores hormonais, diferentemente do que se observa em relação ao colesterol e aos triglicerídeos. Além disso, essa lipoproteína possui níveis específicos em cada indivíduo, refletindo em variações genéticas. Dentre elas, uma muito comum está relacionada a um polimorfismo genótipo de tamanho Kringle IV tipo 2 (KIV-2), que explica 21% de toda a variação em lipoproteína (a) (Kumstrup *et al.*, 2009).

Referências

FEIG, J. E. *et al.* HDL promotes rapid atherosclerosis regression in mice and alters inflammatory properties of plaque monocyte-derived cells. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, [s.l.], v. 108, n. 17, p.7166-7171, 11 abr. 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1016086108>.

FURTADO, Rogerio G. *et al.* Placa de aterosclerose em aorta: revisão sobre aterogênese, formação de placa, significado clínico, métodos de imagens e tratamento. *Revista Brasileira Ecocardiograma imagem cardiovascular*, v. 22, n. 2, p. 2009.

INEU, M. L. *et al.* Manejo da HDL: avanços recentes e perspectivas além da redução de LDL. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [s.l.], v. 87, n. 6, p.788-794, dez. 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2006001900017>.

KAMSTRUP, P. R. Genetically Elevated Lipoprotein(a) and Increased Risk of Myocardial Infarction. *Jama*, [s.l.], v. 301, n. 22, p.2331-2339, 10 jun. 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.801>.

LIMA, E. S.; COUTO, R. D. Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, [s.l.], v. 42, n. 3, p.169-178, jun. 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-24442006000300005>.

MARTINS, M. D.P.S.C. *et al.* Consumo Alimentar, Pressão Arterial e Controle Metabólico em Idosos Diabéticos Hipertensos. *Rev. Bras. Cardiol.*, v. 23, n.3, p.162-70, 2010.

MIZUNO, K. *et al.* Usefulness of LDL-C-Related Parameters to Predict Cardiovascular Risk and Effect of Pravastatin in Mild-to-Moderate Hypercholesterolemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, [s.l.], v. 19, n. 2, p.176-185, 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.5551/jat.9183>.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia*, Rio de Janeiro, v. 109, n. 1, p.1-76, ago. 2017.

SHARRETT, A. R. *et al.* Coronary Heart Disease Prediction From Lipoprotein Cholesterol Levels, Triglycerides, Lipoprotein(a), Apolipoproteins A-I and B, and HDL Density Subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*, [s.l.], v. 104, n. 10, p.1108-1113, 4 set. 2001. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/hc3501.095214>.

TSIMIKAS, S. *et al.* Oxidized Phospholipids, Lp(a) Lipoprotein, and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, [s.l.], v. 353, n. 1, p.46-57, 7 jul. 2005. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa043175>.

CAPÍTULO 6

CLASSIFICAÇÃO DAS DISLIPIDEMIAS

Emerson Ribeiro Lima

Luçandra Ramos Espírito Santo

Marcelo Perim Baldo

Fernanda Moreira da Silva

Gabriela Maria do Nascimento Feitosa

As alterações dos níveis de colesterol sanguíneos, as dislipidemias, podem ser divididas entre as hiperlipidemias (altos níveis de lipoproteínas) e hipolipidemias (baixos níveis de lipoproteínas sanguíneas).

Existem inúmeras formas de agrupar e classificar as dislipidemias, entre as de maior relevância, temos as seguintes:

Classificação etiológica

Hiper e hiperlipidemias podem ser oriundas de causas primárias e/ou secundárias:

- **Causas primárias:** aquelas nas quais o distúrbio é de origem genética.
- **Causas secundárias:** a dislipidemia é originada em consequência do estilo de vida inadequado, de certas condições mórbidas, ou de fármacos.

A Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose de 2017, inclusive, vem reafirmar as já bem estabelecidas associações previamente feitas entre o estilo de vida e diversas comorbidades clínicas e o seu resultado na alteração dos níveis lipídicos. Ela vem apontar, ainda, que diferentes causas secundárias levam a diferentes patamares dislipidêmicos. Por exemplo: a Insuficiência Renal Crônica e a Síndrome de Cushing demonstraram elevar dois níveis lipídicos: o colesterol total e os triglicérides, mas não demonstraram afetar os níveis de HDL, assim como a bulimia. No entanto, a diabetes mellitus tipo II demonstrou reduzir os níveis de HDL e aumentar os de triglicérides, mas não afetou consideravelmente os níveis de colesterol total. A hepatopatia crônica, o hipotireoidismo, a obesidade, a ingestão excessiva de gordura trans e o sedentarismo demonstraram uma elevação potencial nos três níveis lipídicos citados (Santos, 2001).

Foi visto também, nessa Diretriz, que diferentes medicamentos podem afetar os níveis lipídicos de diversas formas. Dentre eles: os diuréticos, betabloqueadores, estrógenos e progestágenos demonstraram aumentar os triglicérides e reduzir o HDL-c, mas não afetaram o colesterol total; enquanto os anticoncep-

cionais, corticosteroides e inibidores de protease demonstraram elevar ambos os triglicérides e o colesterol total. A isotretinoína e as ciclosporinas demonstraram afetar os três níveis lipídicos (Santos, 2001).

Classificação laboratorial das Dislipidemias

Dislipidemias podem também ser separadas pela fração lipídica afetada, nos seguintes grupos:

- **Hiperlipidemia mista:** elevação de LDL-c e triglicérides de forma combinada, em que o colesterol não-HDL-c é igual ou superior a 190 mg/dL. Se $TG \geq 400$ mg/dL, o cálculo do LDL-c pela fórmula de Friedewald ($LDL\text{ colesterol mg/dL} = \text{Colesterol total} - \text{HDL-colesterol} - \text{Triglicérides}/5$) é inapropriado.
- **Hipertrigliceridemia isolada:** elevação apenas dos triglicérides (TG) (lipoproteína de baixa densidade), quando igual ou superior a 150 mg/dL (ou a 175, se a amostra for obtida sem jejum prévio).
- **Hipercolesterolemia isolada:** elevação apenas do LDL-c (lipoproteína de baixa densidade), quando igual ou superior a 160 mg/dL.
- **Colesterol HDL baixo:** diminuição do HDL-c, podendo ocorrer de forma isolada ou associada ao aumento dos outros níveis lipídicos, considerando os pontos de corte: homens quando menor do que 40 mg/dL, e mulheres menor do que 50 mg/dL.

Classificação fenotípica (Fredrickson)

Fredrickson propôs uma classificação baseada em diferentes padrões de lipoproteínas, distinguidas por separação eletroforética e/ou ultracentrifugação das frações lipoproteicas, que podem estar associadas a altas concentrações de colesterol e/ou TG, desconsiderando o HDL-c. Embora grandemente reconhecida, esta classificação é atualmente pouco utilizada, devido sua baixa utilidade em definir etiologia ou etiopatogenia. Realizados os procedimentos laboratoriais, ele chegou à definição de 6 tipos.

Os 6 tipos de frações lipoproteicas demonstradas são definidos a partir da análise de 4 características: a característica final do soro, concentração de colesterol, concentração de triglicérides, e a lipoproteína de maior concentração. A partir dessas análises, foi possível demonstrar as diferenças no nível de aterogenicidade de cada tipo, de maneira que o tipo I não possui aterogenicidade, os

tipos IV e V possuem níveis baixos e os tipos IIA, IIB e III possuem os níveis mais elevados nesse quesito.

A eletroforese de lipoproteínas não é um exame rotineiramente realizado, mas pode ser útil para o diagnóstico da dislipidemia em situações especiais.

Valores referenciais do perfil lipídico

As diretrizes de dislipidemias (2017) sugerem que os valores referenciais e de alvo terapêutico do perfil lipídico (adultos > 20 anos) sejam apresentados de acordo com o estado metabólico que antecede a coleta da amostra: sem jejum e com jejum de 12 horas. Os valores de referência e de alvo terapêutico, obtidos de acordo com a avaliação de risco cardiovascular, devem constar nos laudos laboratoriais, em todo o território nacional, a fim de que se obtenha uniformidade no manejo das dislipidemias. Ressalta-se, , que as diretrizes de 2017 sugerem ainda a inclusão, no laudo, de um texto enfatizando que valores de colesterol total, iguais ou acima de 310 mg/dL (adultos) ou de colesterol total (CT) iguais ou acima de 230 mg/dL (em crianças e adolescentes) são indicativos de Hipercolesterolemia Familiar (HF), uma vez excluídas dislipidemias secundárias. A HF é a forma mais comum dentre as dislipidemias e seus portadores têm um risco de morte precoce por doenças cardiovasculares 20 vezes maior (Santos, 2012).

Os valores de CT desejáveis devem estar abaixo de 190 mg/dL, e os de HDL-c acima de 40 mg/dL, independente do estado metabólico. As triglicérides sofrem uma variação de valor mínimo desejável, conforme o estado de jejum ou não-jejum: menor que 150 mg/dL em jejum, e 175 mg/dL sem jejum (Santos, 2001).

Os valores de alvo terapêutico do colesterol LDL, e do não-HDL-c (fração do colesterol total em que se subtrai o HDL-c) já são agrupados em graus de risco, e não apenas valores “desejáveis”. Esses valores não sofrem variação com o estado metabólico, mas com o grau de risco cardiovascular de cada indivíduo. Para o LDL, por exemplo, considerando um baixo risco cardiovascular, a meta terapêutica seria cifras inferiores a 130 mg/dl; no risco intermediário, o valor deve ser inferior a 100 mg/dL; alto risco, inferior a 70 mg/dl; muito alto risco, deve reduzir-se a menor que 50 mg/dL. Os valores para colesterol não-HDL-c seguem o mesmo padrão lógico, sendo os valores de corte: 160, 130, 100 e 80; para o baixo, intermediário, alto e muito alto risco, respectivamente (Santos, 2001; Souza, 2014).

Esses valores referenciais são de fundamental importância para uma estratificação mais ampla do risco cardiovascular individual e na definição de alvos

terapêuticos, bem como na prevenção de afecções e desfechos cardiovasculares (Wilson, 1998; D'Agostino, 2008).

Hipercolesterolemia familiar

A HF é caracterizada por concentrações de LDL-c plasmático aumentadas, o que leva a um risco considerável da ocorrência de doença arterial coronariana de forma precoce. Trata-se de uma doença hereditária, do tipo autossômica dominante, resulta de mutações em três genes que determinam as concentrações plasmáticas do colesterol LDL, cuja principal característica clínica é a elevação considerável e anormal nos valores séricos dessa fração lipídica.

A transmissão de um ou dois alelos condiciona dois fenótipos clínicos: Hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeHF) e a Hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoHF). A frequência da HeHF é de aproximadamente 1:500 indivíduos, sendo a HoHF, cuja frequência estima-se por volta de 1:1.000.000 indivíduos. Entre os fenótipos clínicos, observou-se uma relação dose-efeito com o número de alelos mutados e podem ser diferenciadas, portanto, pela gravidade das manifestações clínicas (Santos, 2012).

Na HF, as mutações afetam o receptor da LDL, resultando em diminuição da endocitose dessa lipoproteína, o que prejudica a homeostase dos níveis séricos lipídicos. Na forma heterozigótica, metade desses receptores é comprometida, enquanto a outra metade é normal; na forma homozigótica, todos os receptores são afetados pela afecção (Santos, 2012).

Os valores considerados para o diagnóstico são: LDL-c > 190 mg/dL em adultos e > 160 mg/dL em crianças e adolescentes (menores que 20 anos). Na infância e adolescência, os pacientes geralmente são assintomáticos. As manifestações clínicas típicas não são muito frequentes nesta fase; apenas o LDL-c é elevado. A aterosclerose subclínica, detectada a partir do espessamento médio intimal das carótidas, já pode ser notada entre 8 e 10 anos de idade. A calcificação coronária também é descrita, porém em 25% dos jovens afetados pela forma HeHF (Santos, 2012).

O diagnóstico é baseado nos valores de LDL e na pesquisa de histórico familiar de doença arterial coronariana precoce. Considera-se precoce quando ocorre: abaixo dos 55 anos para homens; e dos 65 anos para mulheres (Santos, 2012).

Formas genéticas de dislipidemias

Os avanços históricos no nosso conhecimento sobre o metabolismo lipídico foram capazes de delinear as bases genéticas das dislipidemias, o que trouxe implicações diagnósticas e terapêuticas. Técnicas de sequenciamento do DNA identificaram mutações em diversos genes, causadoras de alterações observáveis no perfil lipídico.

Estudos em famílias que apresentavam alterações lipídicas extremas (geralmente monogênicas) identificaram os genes como fator principal no desarranjo do metabolismo lipídico. Estes genes estão associados à aterosclerose precoce e ao maior risco cardiovascular.

O conhecimento das dislipidemias de origem genética é essencial, pois, apesar de mais raras que as dislipidemias secundárias, em algum momento, o médico pode se deparar com um paciente com esse tipo de afecção metabólica, o que pode lhe ser um desafio diagnóstico e terapêutico.

No entanto, apesar de que as dislipidemias genéticas podem causar alterações extremas na homeostase lipídica, na presença de alterações moderadas, uma vez descartadas ou controladas as causas secundárias, deve-se, também, considerar as dislipidemias primárias poligênicas ou monogênicas.

Dislipidemias Poligênicas

As dislipidemias poligênicas originam-se pelo efeito cumulativo de variações genéticas denominadas polimorfismos de um único nucleotídeo (SNP, sigla do inglês *single nucleotide polymorphism*). Individualmente, essas variantes não são capazes de alterar significativamente os níveis lipídicos, mas o efeito cumulativo dos SNP no genoma humano é amplificado, resultando em dislipidemia clínica. Tais variantes são divididas em cromossomos independentes, ou seja, sem padrões de transmissão mendeliana clássicas (transmissão hereditária dos caracteres) (Faludi, 2017).

As dislipidemias poligênicas demonstram as características: são pacientes suscetíveis geneticamente, com ou sem expressão fenotípica clínica; são alterações do perfil lipídico moderadas a graves, não explicadas apenas pelas causas secundárias; são indivíduos de menor suscetibilidade, mas, uma vez expostos a fatores secundários de forma intensa, desenvolvem franca dislipidemia; apesar da alta suscetibilidade genética, com hábitos de vida saudáveis (como exercícios físicos e dieta adequada), terão o risco diminuído de evoluir com dislipidemia; o diag-

nóstico por meio do escore genético dos SNP, nas dislipidemias poligênicas, não é indicado, pois não afeta o manejo do quadro; o rastreamento dos níveis séricos lipídicos deve ser realizado em parentes de primeiro grau de pacientes com dislipidemia poligênica. Devido ao fato de que alguns SNP tendem a ficar segregados dentro de famílias, indivíduos com a dislipidemia poligênica devem ter familiares identificados e acompanhados adequadamente (Faludi, 2017).

Dislipidemias Monogênicas

Já as dislipidemias monogênicas demonstram as seguintes características: alterações mais graves do perfil lipídico; histórico familiar de dislipidemia e/ou doença arterioesclerótica precoce; menor idade de ocorrência da dislipidemia (infância ou adolescência); sinais e sintomas determinados por alterações extremas em níveis lipídicos, muitos desses patognomônicos de formas monogênicas; inexistência de fatores secundários de tal gravidade que justifiquem a presença de alterações lipídicas extremas ou precoces.

Nos indivíduos com grave dislipidemia, a probabilidade de uma causa monogênica não é absoluta. Muitos casos resultam de acentuada suscetibilidade genética, somando-se à presença de fatores secundários. Estes casos não correspondem aos critérios listados anteriormente, exceto quando o perfil lipídico está muito alterado. Nestes pacientes, o tratamento é mais eficaz, a resposta clínica é mais facilmente alcançada, pois a eliminação dos fatores secundários, apesar de esses afetarem significativamente a dislipidemia, pode normalizar os níveis lipídicos.

O diagnóstico das dislipidemias monogênicas é clínico, mas o esclarecimento da mutação, pela análise detalhada do DNA, pode vir a ser útil para um diagnóstico mais preciso. A análise do DNA é parte dos critérios diagnósticos de algumas das formas de dislipidemias monogênicas. No entanto, a análise genética minuciosa não tem impacto expressivo no tratamento ou no prognóstico desses pacientes (Faludi, 2017).

Referências

D'AGOSTINO, R. B. *et al.* General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. *Circulation*, [s.l.], v. 117, n. 6, p.743-753, 22 jan. 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.107.699579>.

SANTOS, R. D. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [s.l.], v. 77, p.1-48, nov. 2001. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2001001500001>.

SANTOS R. D. *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). *Arq Bras Cardiol*, 99, p. 1-28, 2012.

FALUDI A. A., IZAR M. C. O.; SARAIVA, J. F. K.; CHACRA, A. P. M.; BIANCO, H. T.; AFIUNE NETO, A. *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*, 109, p. 1-76, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20170121>.

SOUZA, J. D.. *Prevalência e fatores associados à dislipidemias em idosos de Viçosa/ MG*. 2014. 105 f. Dissertação (Mestrado em Valor nutricional de alimentos e de dietas; Nutrição nas enfermidades agudas e crônicas não transmissíveis) - Curso de Ciência da Nutrição, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2014.

WILSON, P. W. F. *et al.* Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation*, [s.l.], v. 97, n. 18, p.1837-1847, 19 maio 1998. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.97.18.1837>.

CAPÍTULO 7

ANÁLISE DO PERFIL LIPÍDICO E APOLIPOPROTEÍNAS

Jaqueline Teixeira Teles
Marcelo Perim Baldo

Colesterol Total

As alterações no perfil lipídico estão associadas às concentrações de lipoproteínas no plasma, e o desequilíbrio entre elas aumenta o risco de eventos cardiovasculares. A análise do perfil lipídico através do colesterol total é fundamental para estimar e avaliar o risco cardiovascular da população e torna-se completa quando avaliamos simultaneamente as frações de colesterol não-HDL, HDL e LDL. A redução das concentrações séricas de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e o aumento das concentrações de triglicerídeos (TG) e da lipoproteína de baixa densidade (LDL) configuram como o maior fator de risco modificável para doença aterosclerótica (Précoma, *et al.*, 2019).

De acordo com a Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2017), a análise de predisposição a eventos cardiovasculares torna-se completa quando avaliamos simultaneamente as frações de colesterol não-HDL, HDL e LDL. O método de escolha para o cálculo dos níveis séricos do colesterol total é o enzimático. Trata-se de uma escolha bastante acurada que se norteia através do uso de calibradores baseados em soros (Faludi *et al.*, 2017).

A Sociedade Brasileira de Cardiologia (2017) define que o nível de CT é importante, já que permite estimar, através de cálculos, os valores de LDL-c e não HDL-c. Existem várias formas disponíveis para mensurar esses índices, sendo que a forma direta ou homogênea tem como vantagem a possibilidade de realizar-se mais rapidamente em apenas uma etapa, sem sofrer interferência de altos níveis de triglicerídeos. Seu problema é a grande variabilidade no mercado. Outra forma é a utilização da fórmula de Friedewald, que tem como inconveniência a perda de confiabilidade conforme os níveis de triglicerídeos aumentam para o cálculo do VLDL. A consequência é uma tendência ao incremento dos índices de VLDL e a diminuição dos valores de LDL. Uma forma de minimizar essa desvantagem é a utilização da fórmula de Martin com a utilização de múltiplos divisores para os triglicerídeos, sendo que os valores estipulados devem se situar entre 3,1 e 11,9.

Assim, o LDL-c pode ser calculado com valores de triglicerídeos na amplitude de 7 mg/dL a 13.975 mg/dL, dependendo dos valores do não HDL-c para obter seu respectivo divisor (Arq. Bras. Cardiol., 2022).

Colesterol não HDL

O não HDL-c constitui a porção do colesterol presente nas lipoproteínas plasmáticas, após retirar-se o HDL. Assim sendo, ele é estabelecido retirando-se o valor do HDL-c do CT: não HDL-c, ou seja, $(CT) - (HDL-c) = \text{não HDL}$. Estabelecer o valor do colesterol não HDL é de grande importância, uma vez que permite estimar os índices de lipoproteínas aterogênicas que circulam no plasma, principalmente nos pacientes com triglicerídeos elevados. O não-HDLc inclui o LDLc e o VLDLc, sendo que esse último, o VLDL, contém a apo lipoproteína B (ApoB) que se correlaciona com o processo aterosclerótico, uma vez que o número total de partículas de ApoB é um determinante do risco cardiovascular (Kurmus *et al.*, 2020).

Colesterol da Lipoproteína de Alta Densidade

O HDLc tem função ateroprotetora, sendo considerado o transporte reverso do colesterol que remove as células espumosas da placa de ateroma, levando ao fígado para processamento e excreção como bile. Além dessa função, O HDL e ApoA1 (apolipoproteína 1) e a PON1 (paraoxonase 1) ajudam a prevenir o stress oxidativo e a oxidação do LDLc (Linton *et al.*, 2023).

A separação da molécula de HDL é realizada através da utilização de uma substância precipitante que impede a formação de complexo com estabilidade. Tal técnica apresenta alta eficiência e confiabilidade, já que funciona através de plataformas automatizadas que minimizam possíveis erros analíticos (SBC, 2017).

Triglicérides (TG)

A análise das triglicérides também é realizada por mecanismos enzimáticos, que são alternativas seguras e de baixo custo. Estimar os níveis de TG é fundamental, especialmente pela correlação que pode ser estabelecida com as moléculas de HDL e LDL. Em geral, altos índices de TG estão associados ao acúmulo de partículas de LDL, as quais são pequenas, densas e aterogênicas. Já níveis

diminuídos são encontrados com altos índices de HDL. No entanto, as oscilações dos TG são resultado de variabilidade biológica. Outro fator interessante é que a análise dos níveis de TG sem jejum prévio informa sobre lipoproteínas remanescentes associadas com elevado risco de doença arterial coronariana (SBC, 2017). Uma das mudanças foi a não obrigatoriedade do jejum para a realização de colesterol total (CT) e lipoproteína de alta densidade colesterol (HDL-c), desde que o laboratório informe no laudo as diferentes situações, sem jejum ou com jejum de 12 horas.

O indivíduo, ao realizar a medida de triglicérides sem jejum, corre o risco de acréscimo. Vale ressaltar que na hipertrigliceridemia, com valor > 440 mg/dL, é importante que seja realizada uma nova coleta com jejum de 12 horas. (Arq. Bras. Cardiol., 2019).

Apolipoproteínas B e A-I

Apo B e apo A-I são importantes marcadores de aterogenicidade e ateroproteção, respectivamente. Os valores de apolipoproteínas B e A-I são definidos por métodos imunoquímicos e podem ser estimados com ausência de jejum prévio. Um ponto importante é que eles não são influenciados por níveis de TG suavemente elevados. A dosagem pode ser feita por plataformas automatizadas, por meio de imunoturbidimetria ou nefelometria, o que confere bom desempenho analítico (Xavier *et al.*, 2013).

A dosagem da ApoB, do ponto de vista técnico, é fácil de ser realizada e com medição direta, diferente do LDLc e o não-HDLc, que são calculados. As apolipoproteínas B (apoB) são constituintes das lipoproteínas quilomícron, VLDL, IDL e LDL e são fundamentais para a integridade destas. Durante o processamento dessas partículas, essas apolipoproteínas tornam-se essenciais para conduzi-las ao seu destino metabólico. Quando há alteração metabólica, essas apolipoproteínas podem aderir ao endotélio, auxiliando na formação de placas ateroscleróticas. Cerca de 90% da proteína na LDL se constitui de apo B. Os quilomícrons contém a apo B-48, a VLDL, IDL, e a LDL contém a apo B-100. Como consequência, mensurar os níveis de ApoB constitui uma medida indireta das partículas aterogênicas presentes no plasma, já que representa a fração do não HDL-c (Jesus *et al.*, 2020).

A diretriz da Sociedade Cardiovascular Canadense de 2021 sobre dislipidemia recomenda a avaliação dos níveis de Colesterol não-HDL ou apoB como alternativas ao LDLc para triagem e alvos de tratamento.

A dosagem da apoB tem baixo custo e é tecnicamente fácil de ser realizada. Em contraste com o LDLc e o não-HDLc, que são calculados, a apoB é medida diretamente. A dosagem da apoB não requer jejum e não sofre interferência quando os triglicerídeos estão elevados ou o LDL-C está muito baixo devido ao tratamento (SBC, 2017).

APO A-I

A ApoA-I é a fundamental apoproteína da HDL e fornece uma boa avaliação da concentração de HDL-c. Pacientes com triglicérides elevados tendem a ter baixas concentrações de HDL-c e de apo A-I.

A utilização das dosagens de ApoB e ApoA-I pouco contribui para a estratificação do risco de evento cardiovascular. A avaliação dessas moléculas não foi superior à análise dos índices de HDL, e nem mesmo a relação entre elas, que representaria o balanço aterogênico, se mostrou eficiente para a sua utilização rotineira (SBC, 2017).

Lipoproteína (α) (Lp(α))

A Lp(α) tem semelhança estrutural com o LDLc, isto é, assim como a LDL, ela tem, na sua composição, fosfolípidos, ésteres de colesterol, colesterol livre, triglicerídeos e única molécula de apolipoproteína B-100 (apoB-100), que se liga covalentemente por uma ponte dissulfeto à apo(a) (Rev. Soc. Cardiol. de São Paulo, 2021).

A estrutura da Apo(a) baseia-se, principalmente, na repetição de domínios kringle em que tandem com alta homologia com os kringles 4 e 5 do plasminogênio. É sintetizada pelo fígado e as concentrações na corrente sanguínea são, em grande parte, determinadas geneticamente, sendo os polimorfismos os principais determinantes. Eles determinam o tamanho do Kringle IV Tipo 2 (KIV-2), de forma que quanto maior o número de repetições do KIV-2, maior o tamanho da Lp(α), sendo que o tamanho da partícula é inversamente proporcional à quantidade sérica da mesma. Essa correlação ocorre, uma vez que as isoformas maiores são capturadas e degradadas pelo fígado, enquanto as isoformas menores permanecem em circulação, podendo ser quantificadas (SBC, 2017).

O nível plasmático da Lp(α) é geneticamente determinado. O principal determinante do nível dessa lipoproteína no plasma é a taxa de produção de apo(a), sendo que o seu catabolismo tem um papel menor. Este conhecimento é

importante para o tratamento, uma vez que as estratégias utilizadas baseiam-se na inibição da sua produção. É considerada um fator de risco genético independente para doença aterosclerótica (Rev. Soc. Cardiol. de São Paulo, 2021).

A mensuração da Lp(a) na circulação são baseados em massa da Lp(a) (reportados em mg/dL) ou em número de partículas de Lp(a) (reportados em nmol/L). Os métodos baseados em massa usam anticorpos específicos que reconhecem vários kringles da apo(a), transformando o sinal em massa da partícula inteira. Devido a variedade do tamanho dessa lipoproteína na população geral, o resultado pode ficar comprometido se a amostra que estiver sendo analisada contiver isoformas de apo(a) com tamanhos diferentes do material de referência (Rev. Soc. Cardiol. de São Paulo 2021).

Elevações dos índices de Lp(a) estão fortemente associados ao incremento do risco cardiovascular. Tal consideração é estabelecida não somente pelo conteúdo lipídico dessa molécula, mas também por suas características pró-inflamatórias e pró-trombóticas. Para sua quantificação, o método padrão ouro é a dosagem por turbidimetria, nefelometria ou quimiluminescência, utilizando ensaios isoforma-insensitivos, que são pouco afetados pela heterogeneidade nas isoformas da Apo(a). Ele dispensa o jejum e fornece dados acurados (SBC, 2017).

Em relação aos valores séricos de apo(a) que estão associados ao aumento do risco cardiovascular, observou-se bastante variabilidade populacional. Os levantamentos realizados em diferentes estudos com grupos étnicos e populacionais diferenciados demonstraram valores de corte arbitrados que variaram em uma ampla faixa. Por exemplo, o estudo de Copenhagen definiu que o valor aumentado de Lp(a) superior a 50 mg/dL corresponde ao percentil 80,54, o que também foi de consenso e de recomendação pela EAS. No entanto, deve-se salientar que, em valores com unidades em nmol/L, deve-se multiplicar o resultado por 2,5 e, nesse caso, valores elevados de Lp(a) são aqueles acima de 125nmol/L. É válido destacar que, em indivíduos com história familiar de doença aterosclerótica de caráter prematuro e na hipercolesterolemia familiar, a estratificação de risco cardiovascular não deve se basear na dosagem de Lp(a) (SBC, 2017).

LDL

Uma técnica simples e inovadora utilizada no estudo ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) permite a quantificação de moléculas de LDL pequenas e densas de maneira mais simples que as técnicas complexas anteriormente utilizadas. Esse estudo revelou que as chances de ocorrência de um evento cardio-

vascular associam-se à fração de partículas LDL pequenas e densas em indivíduos de menor risco com LDL-c < 100 mg/dL. No entanto, apesar de benéfico, da mesma forma que ponderamos com a quantificação das Apo, a utilização rotineira desses parâmetros não possui justificativas em relação a custo e efetividade para que sejam utilizadas na prática clínica. Dessa forma, a inclusão desses parâmetros para estratificação do risco cardiovascular pode ocorrer em diretrizes futuras, após mais estudos.

A hipercolesterolemia familiar é caracterizada por elevações no colesterol total e nas partículas de LDL. Trata-se de uma doença de herança autossômica dominante bastante comum, em que o defeito mais prevalente está associado à uma mutação no gene específico do receptor da para a partícula de LDL plasmática (SBC, 2017).

O receptor de LDL está localizado na superfície dos hepatócitos e de outros órgãos. Ele exerce a função de facilitar a captação da partícula de LDL por meio da ligação com a ApoB e permitir a sua entrada por um mecanismo de internalização e endocitose do complexo LDL/ApoB/LDLR – processo este mediado pela proteína adaptadora do receptor de LDL Tipo 1 (LDLRAP1) presente nas depressões revestidas com clatrina (clathrin-coated pits) (SBC, 2017).

Após a captação, a partícula LDL e o LDLR separam-se no endossomo, sendo que o LDLR pode sofrer degradação no lisossomo facilitada pela PCSK9 ou ser transferido de volta à superfície da célula, sendo o colesterol liberado na célula, para uso no metabolismo celular. De forma alternativa, o LDLR pode ser degradado via ligação do PCSK9 exógeno ao LDLR na superfície celular, de forma que ele será internalizado e enviado para o processamento no lisossomo. Diante desse processo, quando os LDLR possuem alguma mutação que modifique sua conformação ou funcionamento, o nível de remoção de LDL da corrente sanguínea decai, e o nível plasmático de LDL aumenta de maneira inversamente proporcional ao número de receptores funcionais presentes (SBC, 2017).

A hipercolesterolemia pode ser resultado de mutações que afetem qualquer etapa desta via. No entanto, as mais frequentes são aquelas que afetam o gene que codifica o receptor para LDL plasmática e os genes codificadores da ApoB e da PCSK9 (SBC, 2017).

A Diretriz Brasileira de Dislipidemia não recomenda a dosagem rotineira de Lp(a) para avaliação do risco cardiovascular, mas pode ser útil na determinação de risco na hipercolesterolemia familiar e nos pacientes com alto risco de doença coronariana precoce (SBC, 2017).

Referências

CESENA, F. Friedewald, Martin/Hopkins ou Sampson/NIH: Qual o Melhor Método para Estimar o LDL-Colesterol?. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 119, n. 2, p. 234-235, jul. 2022.

FALUDI, A. A. *et al.* Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 109, n. 2, p. supl. 11-76, 2017 Tradução. DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20170121>.

JESUS GDS *et al.* Body Adiposity and Apolipoproteins in Children and Adolescents: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Arq Bras Cardiol.*, 115(2), p.163-171, 15 jul. 2015. DOI: 10.36660/abc.20190331.

KURMUS, O.; ERKAN, A. F.; EKICI, B.; ASLAN, T.; EREN, M. Discordance of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Coronary Artery Disease Severity. *Arq Bras Cardiol.* 2020 Mar;114(3):469-475. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20190091.

LINTON, M. F.; YANCEY P. G.; TAO, H.; DAVIES, S. S. HDL Function and Atherosclerosis: Reactive Dicarbonyls as Promising Targets of Therapy. *Circ Res.* 2023 26 de maio; 132(11):1521-1545. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.321563.

PEARSON GJ, *et al.* Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol.* 37(8), p.1129-1150, 2021. DOI: 10.1016/j.cjca.2021.03.016.

PRÉCOMA, D. B. *et al.* Atualização da diretriz de prevenção cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia - 2019. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 113, p. 787-891, 2019.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia*, Rio de Janeiro, v. 109, n. 1, p.1-76, ago. 2017. DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20170121>.

XAVIER, H. T. *et al.* V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [s.l.], v. 101, n. 4, p.01-22, 2013. DOI. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.2013s010>.

CAPÍTULO 8

FATORES DE RISCO RELACIONADOS ÀS DISLIPIDEMIAS

Jaqueline Teixeira Teles
Thais de Oliveira Faria Baldo
Marcelo Perim baldo

Alterações nos níveis séricos de lipídios caracterizam a dislipidemia, sendo um fator para o aparecimento da doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA). Os hábitos de vida podem ter um profundo impacto nessa doença. As mudanças de estilo de vida são importantes para controlar a dislipidemia. Nesta perspectiva, a intervenção nutricional ganha destaque (Kirkpatrick *et al.*, 2023).

O aumento da expectativa de vida trouxe consigo a maior prevalência de doenças relacionadas ao sistema circulatório. A dislipidemia aumenta mais ainda a prevalência dessa condição e aumenta o risco de desenvolvimento de doenças cardíacas (Oliveira Izar *et al.* 2019).

Em paralelo ao rápido envelhecimento populacional, veio também a mudança dos padrões alimentares da população, com aumento da ingestão de alimentos ultraprocessados ricos em calorias e o menor gasto energético em decorrência da facilidade do mundo moderno (Oliveira Izar *et al.*, 2019).

Em relação ao sexo feminino, o aumento da expectativa de vida fez com as mulheres passassem a vivenciar o climatério/menopausa e também o período pós menopausa. Nessas fases, podem ocorrer o aumento do risco de dislipidemias e doenças cardiovasculares (DCV) (Magalhães Gouvea *et al.*, 2020).

Após a menopausa, devido ao hipoestrogenismo, aumentam as chances de obesidade, que é, para Gonçalves *et al.* (2016), um importante fator para a patogênese da doença aterosclerótica e um maior risco de doenças cardiovasculares, assim como relatam Pereira, Barreto e Passos (2008). Segundo Gomez (2005), até os 50 anos, os homens apresentam maiores chances de dislipidemias do que as mulheres.

A dislipidemia está também associada a outros fatores de risco não transmissíveis e também genéticos, dentre eles a presença de hipertensão arterial, diabetes mellitus, sexo e idade, que também devem ser considerados (Oliveira *et al.*, 2017).

Diante disso, faz-se necessário elencar os principais fatores de risco modificáveis: dieta, sedentarismo, obesidade, tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas.

Os hábitos alimentares são fundamentais para um estilo de vida saudável. Um padrão alimentar adequado afeta benéficamente os níveis de lipoproteínas aterogênicas, por atuar favoravelmente em diversas vias metabólicas e processos celulares, diminuindo o início e progressão da placa aterosclerótica. Os padrões alimentares mais recomendados são baseados na dieta do Mediterrâneo, com ênfase em alimentos integrais, não processados ou minimamente processados, aumento da ingestão de fibras alimentares viscosas, frutas, vegetais, grãos integrais, nozes e sementes. Deve, ainda, incluir proteínas saudáveis, como peixes e frutos do mar, proteínas à base de plantas, como nozes, sementes, leguminosas/leguminosas, carnes magras, ovos e laticínios. Deve-se evitar também as gorduras sólidas saturadas e os alimentos ultraprocessados (Kirkpatrick, Sikand *et al.*, 2023).

Embora as recomendações dietéticas ressaltem a redução da ingestão de ácidos graxos saturados (AGS), deve-se observar que nem todos os AGS atuam de forma semelhante em relação ao aumento do LDL-C. Vale destacar que os AGS que aumentam os níveis de LDL-c e Apo B são ácidos láurico, mirístico e palmítico que são encontrados principalmente em manteiga, laticínios integrais, carnes processadas com alto teor de gordura, óleos de coco e palma (Kirkpatrick; Sikand *et al.*, 2023).

Assim, em termos de componentes dietéticos que podem reduzir o LDL-C, podemos destacar os ácidos graxos insaturados e as proteínas vegetais (Kirkpatrick; Sikand *et al.*, 2023).

Uma dieta equilibrada deve conter quantidade adequada dos macronutrientes carboidratos, lipídios e proteínas e ainda os micronutrientes vitaminas e sais minerais. No entanto, uma alimentação com quantidade excessiva de calorias e elevado teor de carboidratos ultraprocessados pode contribuir para a ocorrência de dislipidemias (Valença *et al.*, 2021).

As gorduras trans constituintes dos alimentos ultraprocessados aumentam o risco de mortalidade associada à doença cardiovascular (Lima *et al.*, 2020, Lottenberg 2022).

Esse tipo de padrão alimentar contendo fast foods e bebidas açucaradas, como os refrigerantes, leva ao aumento dos triglicerídeos e redução dos níveis de HDL-c. Vale ressaltar que o consumo de carboidratos, quando consumidos em

uma dieta balanceada e rica em fibras, reduz os efeitos negativos sobre os níveis de triglicerídeos e HDL-c. (Vaz *et al.*, 2018).

O consumo de sacarose e xarope de milho não deve exceder 5% em Kcal do valor energético da dieta. Tanto a sacarose quanto os xaropes são constituídos por aproximadamente partes semelhantes de frutose e glicose, os quais são metabolizados de forma diferente. O monossacarídeo frutose origina ácidos graxos no fígado mais rapidamente do que a glicose, acelerando a formação de ácidos graxos que podem levar ao aumento dos triglicerídeos hepáticos, com consequente aumento da produção de VLDL e, também, aumento do ganho de peso (SBC, 2017).

O consumo excessivo de ácidos graxos saturados é o principal determinante dos níveis de colesterol plasmático. Essas gorduras acarretam a diminuição da expressão dos receptores hepáticos de LDL e, também, uma redução da fluidez das membranas, aumentando o LDL plasmático (Melo Barros *et al.*, 2023).

A gordura saturada tem um impacto até três vezes maior no aumento da colesterolemia do que o colesterol presente no alimento, uma vez que favorece uma entrada maior de colesterol nas partículas de LDL e torna difícil a retirada do LDL da circulação (Cuppari, 2014).

O sedentarismo da maioria dos indivíduos na atualidade contribui para a prevalência de doenças. Está bem documentado que o estilo de vida sedentário impacta na mortalidade por todas as causas, mas principalmente nas doenças cardiovasculares, comumente encontradas naquelas pessoas que apresentam dislipidemias. Pessoas sedentárias apresentam um grau de dificuldade na depuração dos triglicerídeos. Tal fato ocorre pela diminuição da atividade da enzima lipase lipoproteica muscular (Bovolini *et al.*, 2020).

Inúmeros são os efeitos benéficos da atividade física (AF) nos processos inflamatórios ligados à aterosclerose. O exercício pode afetar favoravelmente o colesterol total (CT), o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C), o colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e os triglicérides (TG).

A OMS recomenda que adultos devem realizar, pelo menos, 150 a 300 minutos de atividade física aeróbica de moderada intensidade; ou, pelo menos, 75 a 150 minutos de atividade física aeróbica de vigorosa intensidade; ou uma combinação equivalente de atividade física de moderada e vigorosa intensidade ao longo da semana para benefícios substanciais à saúde. Conclui-se que quanto menos tempo o indivíduo passa em comportamento sedentário, maior a chance de ter benefícios concretos para a saúde (OMS, 2021).

É, portanto, essencial promover tanto o exercício aeróbico quanto o anaeróbico, incluindo a perda de peso, a fim de atenuar os riscos decorrentes da aterosclerose e dos seus componentes pró-inflamatórios (Sulague, 2022).

Sabe-se que o tabagismo causa efeitos deletérios para o organismo, sendo considerado um forte fator de risco para doença cardiovascular (DCV), o que pode ser explicado pela lipólise do tecido adiposo promovido pelo aumento das catecolaminas. Tal fato leva ao aumento dos níveis plasmáticos de ácidos graxos livres que, ao serem metabolizados, libera subprodutos tóxicos, podendo desencadear a resistência à insulina. Além disso, o tabagismo prejudica o transporte reverso do colesterol. Portanto, recomenda-se fortemente a cessação do tabagismo para prevenir dislipidemia e DCV (Rhee, 2019).

O tabagismo ainda causa inflamação ao endotélio vascular, provocando danos, levando à quebra da homeostasia, com aumento dos riscos de trombose e oxidação do LDLc (Castro; Rocha, 2022).

O consumo de álcool é um fator de risco comprovado para dislipidemia e está associado a níveis séricos elevados de triglicerídeos. Essas alterações na lipemia decorrentes do consumo habitual de álcool podem contribuir para distúrbios metabólicos (Ye *et al.*, 2023).

Os efeitos do álcool sobre a saúde cardiovascular têm sido documentados, e os alcoólatras apresentam maiores riscos. A ingestão de bebidas alcoólicas não é recomendada para indivíduos com hipertrigliceridemia. A combinação de um consumo excessivo de etanol e ácidos graxos saturados potencializa ainda mais a elevação dos triglicerídeos sanguíneos. A lipemia induzida pelo álcool pode ser explicada pela inibição da lipase lipoproteica, que diminui a sua atuação na hidrólise de quilomícrons. O etanol, ao ser metabolizado, gera Acetilcoenzima A (acetil-CoA), que é uma molécula precursora da síntese de ácidos graxos (SBC, 2017).

A Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), do Ministério da Saúde (2023), define consumo abusivo quando homens ingerem cinco ou mais doses ou quando mulheres bebem quatro ou mais doses em uma única ocasião no mês — situações também chamadas de Beber Pesado Episódico (BPE) (MS, 2023).

A dislipidemia está frequentemente presente em pessoas que apresentam excesso de peso e obesidade. O sobrepeso e a obesidade são definidos como gordura anormal ou excessiva, isto é, um acúmulo que apresenta risco à saúde. O diagnóstico dessa condição clínica pode ser feito com a utilização do índice de

massa corporal (IMC), de modo que acima de 25 é considerado como sobrepeso, e acima de 30 anos é obeso (OMS, 2024).

A obesidade abdominal, quando comparada à gordura subcutânea, aumenta o risco cardiometabólico devido à presença de dislipidemia aterogênica. A perda de peso com dieta ou medicação torna-se importante para o tratamento dessa condição, uma vez que leva à diminuição dos triglicerídeos (TG) e pode reduzir os níveis de LDL-C e aumentar o HDL-C (ABESO, 2022).

A gordura, na região visceral, está mais associada à liberação de citocinas inflamatórias, que pode resultar em disfunção endotelial e aterosclerose (Castro *et al.*, 2014).

Pressão arterial elevada costuma apresentar associação com alterações de distúrbios do metabolismo lipídico. Os níveis de CT, LDLc e TG costumam ser mais altos naqueles indivíduos que apresentam aumento da pressão e o HDL apresenta mais baixo. Ainda, os níveis elevados de LDLc e TG contribuem para o aumento do risco de hipertensão (Wyszyńska *et al.*, 2023).

Referências

- BOVOLINI, A.; GARCIA, J.; ANDRADE, M. A.; DUARTE, J. A. Fisiopatologia da Síndrome Metabólica e Fatores Predisponentes. *Int J Sports Med.*; 42(3), p.199-214, mar. 2021. DOI: 10.1055/a-1263-0898.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Vigitel Brasil 2006-2023: tabagismo e consumo abusivo de álcool: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal entre 2006 e 2023 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Análise.
- CUPPARI, L. *Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da EPM-UNIFESP: nutrição*. 3.ed. São Paulo: Manole, 2014.
- Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2023. 70 p.
- KIRKPATRICK, C. F. *et al.* Intervenções nutricionais para adultos com dislipidemia: uma perspectiva clínica da National Lipid Association. *J Clin Lipidol.*, 17(4), p. 428-451, jul.-ago. 2023. DOI: 10.1016/j.jacl.2023.05.099.

PEREIRA, J. C., Barreto, S. M., Passos, V. M. A. O Perfil de Saúde Cardiovascular dos Idosos Brasileiros Precisa Melhorar: Estudo de Base Populacional. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 91(1), p. 1678-4170, 2008. 10.1590/S0066-782X2008001300001.

ABESO. *Posicionamento sobre o tratamento nutricional do sobrepeso e da obesidade*: departamento de nutrição da Associação Brasileira para o estudo da obesidade e da síndrome metabólica . Coord.: Renata Bressan Pepe *et al.* 1. ed. São Paulo: Abeso, 2022.

RHEE EJ, et al. 2019 Diretrizes para o manejo da dislipidemia. *Coreano J Intern Med.* 2019 Jul; 34(4):723-771. DOI: 10.3904/kjim.2019.188. Epub 2019 Julho 1. Errata em: Korean J Intern Med. 2019 Set; 34(5):1171.

SULAGUE, R. M.; SUAN, N. N. M.; MENDOZA, M. F.; LAVIE, C. J. As associações entre exercício e biomarcadores lipídicos. ,75, p. 59-68, nov.-dez. 2022. DOI: 10.1016/j.pcad.2022.11.004.

VAZ, J. S.; BUFFARINI, R.; KAC, G.; BIELEMANN, R. M.; OLIVEIRA, I.; MENEZES, A. B.; ASSUNÇÃO, M. C. F. Dietary patterns are associated with blood lipids at 18-year-olds: a crosssectional analysis nested in the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort. *Nutr J*, 17(1), p. 77, 2018.

WYSZYŃSKA, J.; ŁUSZCZKI, E.; SOBEK, G.; MAZUR, A.; DEREN, K. Associação e fatores de risco para hipertensão e dislipidemia em adultos jovens da Polônia. *Int J Environ Res Saúde Pública*, 20(2), p. 982, 5 jan. 2023. DOI: 10.3390/ijerph20020982.

YE, X. F; MIAO, C. Y.; ZHANG, W.; JI, L. N.; WANG, J. G.; Assista aos investigadores. Ingestão de álcool e dislipidemia em pacientes do sexo masculino com hipertensão e diabetes inscritos em um registro multicêntrico da China. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 25(2), p.183-190, fev. 2023. DOI: 10.1111/jch.14638.

CAPÍTULO 9

RAZÃO TG / HDL-C

Luçandra Ramos Espírito Santo

Marcelo Perim Baldo

Thais de Oliveira faria Baldo

Ezequiel Novais Neto

Fernanda Moreira da Silva

As doenças de origem cardiometabólica e a arteriosclerose estão entre os principais problemas de saúde pública no Brasil e no mundo, sendo uma das causas majoritárias de morbimortalidade na população em geral.

Dentre as formas de manejo e prevenção dessas afecções, o equilíbrio dos parâmetros lipídicos é essencial para que se evite desfechos como a doença arterial coronariana.

O plasma humano contém uma variedade de moléculas lipídicas associadas à patogênese da aterosclerose. Dentre elas, a associação entre a alta concentração do colesterol contido na lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e o risco de desenvolver doença arteriosclerótica estão bem estabelecidos na literatura. No entanto, estudos recentes mostraram que as proporções entre níveis lipídicos (por exemplo, a relação colesterol total (CT) / colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), a relação triglicérides (TG) / HDL-C, a relação lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) / HDL-C, ou a razão colesterol não-HDL-C / HDL-C) podem ser utilizadas como preditoras de doenças cardiovasculares de forma mais eficaz do que níveis isolados dos lipídeos séricos. Em particular, tem sido amplamente demonstrada a associação da relação TG / HDL-C com doença cardiovascular, resistência à insulina e síndrome metabólica (Bittner *et al.*, 2009).

Além disso, evidências têm apontado que o excessivo depósito de colesterol não seria a única origem fisiopatológica da aterosclerose, o que poderia permear, também, a existência de processo inflamatório crônico.

A hipertrigliceridemia tem sido citada como agressora ao endotélio vascular, e são inúmeros os eventos negativos associados à elevação dos níveis das triglicérides, como: estimulação de fatores pró coagulação, seguido da produção de complexos constituídos por fator tecidual (FT), fosfolipídios, fator VIIa, cálcio e protrombinase (complexo de fatores de coagulação). Tal cascata de ativação é modulada positivamente pelas partículas de HDL, e negativamente pelas lipoproteínas aterogênicas, como LDL e VLDL, as quais estimulam a secreção de fator tecidual (FT). A HDL, isoladamente, não estimula a secreção de FT, sendo

a síntese dessa molécula estimulada por VLDL e inibida pelo HDL. Em estudos recentes, a atividade protetora inibitória do HDL foi atribuída à presença do fator de inibição tecidual (TPFI), presente na lipoproteína (Vieira *et al.*, 2011).

Dessa forma, constitui-se essencial para a avaliação médica a determinação laboratorial de marcadores plasmáticos, que possibilitem o cálculo de proporções de baixa complexidade e que possam ser usados na complementação da análise do perfil lipídico, colaborando com o diagnóstico e terapêutica das dislipidemias, importantes fatores para a eclosão de doenças cardiovasculares.

Estudos sobre a proporção TG / HDL-C têm apontado seguras associações com diversos fatores de risco cardiometabólicos e demonstrado, cada vez mais, a sua relevância como preditor clínico de risco cardiovascular e ferramenta para instituição de medidas primárias de prevenção.

Outro estudo que avaliou variáveis sexo-específicas associadas ao TG/HDL-c em adultos demonstrou que TG/HDL-c aumenta nos homens em direção às categorias de maior escolaridade, enquanto nas mulheres diminui naquelas com maior escolaridade. Além disso, TG/HDL-c foi maior na classe socioeconômica mais alta em homens, mas menor em mulheres. Nos homens, idade, sobrepeso/obesidade, comportamento sedentário e maior escolaridade associaram-se independentemente com TG/HDL-c elevado. Nas mulheres, entretanto, sobrepeso/obesidade, hipertensão, diabetes e tabagismo associaram-se a maiores TG/HDL-c, enquanto pardas e pretas apresentaram menores chances de ter TG/HDL-c elevado do que as brancas (Espírito Santo, 2019).

Histórico

Na literatura científica recente, o uso clínico das proporções entre os níveis lipídicos de diferentes colesteróis (CT / HDL-C, LDL-C / HDL-C ou TG / HDL-C) está bem estabelecido. Essas proporções têm demonstrado magnitude clínica para a avaliação cardiovascular e para o rastreo de comorbidades cardiometabólicas.

No entanto, essas descobertas não são tão recentes. Particularmente sobre a razão TG / HDL-C, já havia dados relacionando o índice com a resistência insulínica, os maiores níveis glicêmicos e o maior risco cardiovascular antes mesmo do consagrado estudo de Framingham, em 1992. Entretanto, a relação entre TG / HDL-C e a resistência insulínica ficou melhor estabelecida por um estudo feito por Gaziano *et al.* (1997), em uma população predominantemente branca.

Esse último aspecto deu origem, inclusive, às investigações atuais sobre as discordâncias quanto à utilidade clínica do índice, nas diferentes etnias.

Framingham, no entanto, serviu à época para determinar, com segurança, a relação do índice com a maior taxa de desfechos cardiovasculares desfavoráveis, especialmente a arteriosclerose (Castelli, 1992).

Há, ainda, registros disponíveis na literatura apontando sobre as primeiras utilizações do índice TG / HDL-C como preditor do tamanho das partículas de LDL-C, e já o indicando como parâmetro simples e acessível para o maior risco de eventos arterioscleróticos explicado posteriormente na subseção lipoproteínas de baixa densidade padrão B.

Neste capítulo, atentar-se-á às evidências atuais sobre as aplicações clínicas da razão TG / HDL-C, nos diferentes contextos de risco cardiovascular.

Resistência à insulina

A prevalência de hiperinsulinemia aumentou em cerca de 35% entre adultos não diabéticos na última década nos Estados Unidos. A resistência à insulina tem sido proposta como uma causa subjacente do diabetes tipo 2 e da síndrome metabólica e tem sido associada a um risco aumentado de doenças cardiovasculares. A disponibilidade de medidas relativamente simples para identificar indivíduos assintomáticos, porém suficientemente resistentes à insulina e com maior risco de desenvolver diabetes tipo 2, doença cardiovascular, e outras síndromes clínicas, seria de importância significativa (Murguía-Romero *et al.*, 2013).

Diversos estudos têm demonstrado que a relação entre a concentração de triglicerídeos e colesterol de lipoproteína de alta densidade (TG / HDL-C) está tão intimamente relacionada à resistência à insulina quanto a concentração plasmática de insulina em jejum, mesmo em pacientes não-diabéticos (Maruyama; Imamura; Teramoto, 2003).

Em um dos quadros demonstrados em um dos estudos, homens e mulheres foram divididos em tercis maiores, médios e menores dos níveis da razão TG/ HDL-C, e relacionados aos seus diferentes marcadores de resistência à insulina, como: níveis de insulina, hiperinsulinemia, HOMA1-IR (Modelo de homeostase avaliação da resistência à insulina) e QUICKI (índice quantitativo de verificação da sensibilidade à insulina). Em todos esses, os tercis maiores da razão estiveram consistentemente associados à maior prevalência dos marcadores de resistência à insulina (Mostafa *et al.*, 2012).

Assim, parece possível que o uso da relação TG / HDL-C, com base em medições comumente disponíveis e padronizadas, possa ajudar os clínicos a identificar pacientes resistentes à insulina e, portanto, mais predispostos ao desenvolvimento de diabetes e síndrome metabólica, além de analisar, simultaneamente, o perfil de alterações lipídicas, permitindo uma visão mais ampla do perfil de risco cardiovascular.

Estudos prévios também relataram que a relação TG / HDL-C é um marcador válido de resistência à insulina, particularmente em populações brancas. No entanto, em afro-americanos, essa relação lipídica pode demonstrar uma associação fraca ou não significativa com a resistência à insulina, particularmente em mulheres. Faz-se necessário o melhor esclarecimento da diferença na implicância clínica do índice TG / HDL-C nos diferentes grupos étnicos, por meio de investigações posteriores de maior representação populacional (Li *et al.*, 2008).

Gordura visceral e subcutânea

Diversos estudos identificaram a correlação entre a razão TG / HDLC e gordura visceral, sendo essa estimada mais comumente a partir da circunferência da cintura ou pela medida da espessura de dobras cutâneas, apesar de esses métodos serem limitados, por não determinarem, com precisão, a extensão da gordura visceral e subcutânea. Estudos anteriores também corroboram o fato de que a gordura visceral está correlacionada a fatores de risco metabólicos, incluindo uma redução nos níveis de HDL-C e aumento nos de TG, bem como a um aumento na frequência de resistência à insulina. No entanto, essas correlações não foram igualmente estabelecidas com relação à gordura abdominal subcutânea (Oliveira, 2012).

Um estudo recente demonstrou essas relações a partir de medidas feitas por meio de tomografia computadorizada (TC) da gordura visceral e subcutânea (Park *et al.*, 2015).

Além disso, o estudo de Park *et al.* (2015) demonstrou, também, a relação direta existente entre a razão TG / HDL-C e a fração entre a gordura visceral e subcutânea (V / S), índice este também verificado como importante preditor da incidência de distúrbios metabólicos, a partir de um ponto de corte (maior incidência quando > 0,4). Apesar desses achados, a correlação entre a relação TG / HDLC e IMC tem sido inconsistente.

Nesse estudo, uma contundente análise foi arquitetada, em que diferentes características clínicas cardiovasculares foram relacionadas ao nível TG / HDL-C. Dentre as características, a área de gordura visceral, a razão entre a gor-

dura visceral e a subcutânea (razão V / S), o IMC e a circunferência da cintura, assim como os níveis de glicose plasmática em jejum e Hb glicada, mostraram uma correlação positiva com a relação TG / HDLC ($P < 0,001$ para todas as correlações); no entanto, a PAS, a PAD e a gordura subcutânea não apresentaram associação estatisticamente significativa (Park *et al.*, 2015).

Além disso, estudos anteriores indicaram um risco maior de doença cardiovascular quando a relação TG / HDLC era, especificamente, maior do que 3, estabelecendo um ponto de corte utilizado por diversos estudos mais recentes, inclusive para determinação de associações entre hábitos de vida e o maior risco cardiovascular.

No mesmo estudo citado, uma vez que a razão TG / HDL-c atingia valores superiores a 3, observava-se forte correlação com valores de IMC acima ou iguais a $25 \text{ kg} / \text{m}^2$ (obesidade), de área de gordura visceral superiores ou iguais a 100 cm^2 , de circunferência da cintura acima ou iguais a 90 cm e diabetes, todos fatores de risco para doenças cardiovasculares.

A obesidade, particularmente a abdominal, é comumente acompanhada de hiperlipidemia, hipertensão, resistência insulínica, diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular. Enquanto a dislipidemia é considerada fator de risco para hipertensão, apenas alguns estudos identificaram associação entre a relação TG / HDL-C e hipertensão. O estudo Fatores de Risco Cardiovascular no município de Vitória, do tipo transversal de base populacional, realizado em um Hospital da Universidade Federal do Espírito Santo, avaliou o perfil lipídico, medidas antropométricas e aferição de pressão arterial, conforme o Projeto Monitoramento de Tendências e Determinantes de Morbidade e Mortalidade Cardiovascular, da OMS. Participaram 1.662 indivíduos entre 25 a 64 anos de ambos os sexos e evidenciou-se que aqueles que se encontravam no maior quartil, onde os valores para a razão TG/HDL-c estavam mais elevados, havia uma associação positiva para as comorbidades obesidade, hipertensão e diabetes.

Lipoproteína de baixa densidade padrão B

A associação entre a alta concentração da lipoproteína LDL-c e o risco de doença arterial coronariana está estabelecida na literatura, porém não só a lipoproteína, mas também especificamente o seu tamanho tem sido apontado como indicador seguro do risco de aterosclerose. No caso, estudos demonstraram que partículas de LDL pequenas e densas, especialmente quando menores que 25 nm (padrão de subclasse B), promoviam mais facilmente a aterosclerose. Expli-

ca-se que as partículas de LDL, por serem suscetíveis à modificação oxidativa, o que pode ocorrer pelo excesso de insulina no sangue, podem, com esse processo, tornar-se mais densas e pequenas, ou seja, alterando do padrão A (normal) para B, o que aumenta a sua afinidade pela parede arterial, facilitando sua deposição e, conseqüentemente, a formação da placa de ateroma (Maruyama; Imamura; Teramoto, 2003).

No entanto, a determinação de subfrações lipídicas traz demandas técnicas especializadas de alto custo, impedindo que esse parâmetro seja implementado na rotina laboratorial de avaliação, pelos métodos convencionais, que são: eletroforese por gel gradiente, ultracentrifugação por gradiente de densidade e espectroscopia de ressonância magnética. Dessa forma, a utilização de estimativas que possam ser calculadas pela análise dos níveis lipídicos é muito bem-vinda para o diagnóstico clínico do real risco cardiovascular, pelo baixo custo e baixa complexidade metodológica (Friedewald *et al.*, 1972).

Assim, um meio simples de se avaliar o tamanho de partícula de LDL é desejado para se avaliar os riscos individuais de doença aterosclerótica.

Com esse fim, diversos estudos buscaram e identificaram que o subtipo de LDL pequeno e denso está frequentemente associado à alta de triglicérides e ao baixo HDL-c. Por conseguinte, os valores da relação TG / HDL-c foram compatíveis com a determinação do tamanho das partículas de LDL-c e, portanto, correspondentes com a presença de partículas pequenas e densas. Portanto, a razão TG/HDL-C tem-se mostrado significativa e independente índice aterogênico, preditor de infarto mais significativo até que as razões LDL-C / HDL-C e TC / HDL-C (BoizeL *et al.*, 2000).

Nesse sentido, espera-se que a razão TG / HDL-c seja também útil como parâmetro para avaliação dos efeitos de várias terapias que venham destinar-se à prevenção de partículas pequenas e densas de LDL.

Risco cardiovascular

As análises sobre o índice TG / HDL-c permitem concluir que este pode ser usado como preditor clínico de uma variedade de condições patológicas que levam ao maior risco de desfechos cardiovasculares desfavoráveis, dentre elas: obesidade, diabetes, síndrome metabólica e aterosclerose. Outros achados também relacionaram altos níveis da razão com alterações na hemoglobina glicada, glicemia em jejum e com a maior prevalência de diabetes mellitus do tipo 2 (Jeppesen *et al.*, 1997).

Além do exposto, investigações também relacionaram a razão TG / HDL-c com a presença de outros fatores de risco cardiovasculares como: tabagismo, alcoolismo, idade, sedentarismo e classe social. Nessas, os maiores níveis da fração TG / HDL-C também estiveram relacionados à presença acumulada de fatores de risco, estando entre esses os hábitos de vida e a condição social (Martins *et al.*, 2017). Portanto, as análises deste capítulo levam à conclusão de que a relação TG / HDL-c é um importante preditor do desenvolvimento de doenças cardiovasculares e, por conseguinte, indicador independente do risco cardiovascular individual.

Ainda em termos de análise de fatores de risco vascular, um estudo de análise retrospectiva demonstrou uma relação relevante e independente entre o valor do índice TG/HDL-C e a presença de aterosclerose intracraniana. O estudo encontrou essa associação em pacientes ainda saudáveis, sem evidências clínicas de doença cerebrovascular. O estudo sugere que o índice pode ser utilizado como um biomarcador rotineiro, eficiente e relativamente barato para a aterosclerose intracraniana (Woo *et al.*, 2021).

Fator preditor em transplantes

O transplante renal é o tratamento por excelência para pacientes com doença renal terminal. É importante considerar que a disponibilidade de doadores é escassa, podendo envolver longas filas de espera ou a disposição ao sacrifício de algum parente ou amigo em doar um rim. A proteção do órgão doado torna-se, nessas circunstâncias, uma necessidade imperativa, tanto em termos éticos quanto clínicos. Muito embora a sobrevida do enxerto a curto prazo esteja melhorando consistentemente nos últimos anos, a verdade é que a falência do órgão transplantado a longo prazo ainda é um problema frequente e de difícil solução (Anderson *et al.*, 2021).

A vasculopatia do transplante é um fator relevante na gênese da falência crônica dos enxertos. Cumpre ressaltar que essa entidade possui semelhanças com a aterosclerose em vários pontos, quais os fatores que facilitam essa doença também têm sido relacionados à gênese da vasculopatia do transplante. Se considerarmos tal ponto e o associarmos com uma prevalência de dislipidemia que pode chegar a até 80% dos pacientes transplantados, temos um cenário que justifica um olhar mais detalhado sobre o papel das dislipidemias nesse cenário clínico. Como as evidências sugerem que a hipertrigliceridemia, mas não a hipercoleste-

rolemia, está relacionada à perda do enxerto, um foco sobre os triglicérides está justificado (Anderson *et al.*, 2021).

Resta o desafio de que os níveis séricos de triglicérides variam enormemente ao longo do dia e estado alimentar, o que limita sua utilidade como marcador preditivo de falência do enxerto como medida isolada. A associação da avaliação dos triglicérides com a lipoproteína de alta densidade (HDL) poderia fornecer uma solução para isso.

Um estudo tipo coorte publicado em 2021, envolvendo receptores de transplantes renais na University Medical Center Groningen (UMCG), entre os anos de 2001 e 2003, com cerca de 454 pacientes, apontou que valores mais altos no índice TG/HDL se relacionavam a um aumento significativo na falência do enxerto. Os autores sugerem uma monitorização dos níveis lipídios e, na presença de um índice TG/HDL aumentado, sejam adotadas intervenções prontamente (Anderson *et al.*, 2021).

Diante dos achados relatados, e considerando-se que a relação TG / HDL-C pode ser obtida de forma fácil e barata, recomenda-se a utilização, na prática clínica, da relação, considerando o crescente e elevado custo do tratamento das doenças cardiovasculares e a necessidade de se estabelecer índices confiáveis e acessíveis para rastreamento de condições cardiometabólicas de risco.

Referências

ANDERSON, J. L.C. *et al.* **J Clin Lipidol**, v. 15, ISSUE 2, p. 301-310, mar. 2021.

BITTNER, V *et al.* The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts all-cause mortality in women with suspected myocardial ischemia. *American Heart Journal*, [s.l.], v. 157, n. 3, p.548-555, mar. 2009.

BOIZEL, R. *et al.* Ratio of Triglycerides to HDL Cholesterol Is an Indicator of LDL Particle Size in Patients With Type 2 Diabetes and Normal HDL Cholesterol Levels. *Diabetes Care*, Grenoble, v. 23, n. 11, p.1679-1685, nov. 2000.

CASTELLI, W. P. Epidemiology of triglycerides: A view from Framingham. *The American Journal Of Cardiology*, Massachusetts, v. 70, n. 19, p. 3-9, dez. 1992.

ESPÍRITO SANTO LR, *Fatore clínicos, antropométricos e sociodemográficos associados ao perfil lipídico de adultos residentes em uma área urbana: um*

estudo de base populacional. 2019. Tese (Doutorado em) – Centro/Faculdade, Universidade, Montes Claros, fev. 2019.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*, Rockville, v. 18, n. 6, p.499-502, mar. 1972.

GAZIANO, J. M. *et al.* Fasting Triglycerides, High-Density Lipoprotein, and Risk of Myocardial Infarction. *Circulation*, [s.l.], v. 96, n. 8, p.2520-2525, 21 out. 1997.

JEPPESEN, J. *et al.* Relation of High TG Low HDL Cholesterol and LDL Cholesterol to the Incidence of Ischemic Heart Disease: An 8-Year Follow-up in the Copenhagen Male Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology*, [s.l.], v. 17, n. 6, p.1114-1120, 1 jun. 1997.

LI, C. *et al.* Does the association of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with fasting serum insulin differ by race/ethnicity? *Cardiovascular Diabetology*, [s.l.], v. 7, n. 1, p. 4-12, 2008.

MARTINS, M. V. *et al.* Association between triglycerides and HDL-cholesterol ratio and cardiovascular risk factors among elderly persons receiving care under the family health strategy of Viçosa, Minas Gerais. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, [s.l.], v. 20, n. 2, p. 236-243, abr. 2017.

MARUYAMA, C.; IMAMURA, K.; TERAMOTO, T. Assessment of LDL Particle Size by Triglyceride/HDL-Cholesterol Ratio in Non-diabetic, Healthy Subjects without Prominent Hyperlipidemia. *Journal Of Atherosclerosis And Thrombosis*, Tokyo, v. 10, n. 3, p.186-191, mar. 2003.

MOSTAFA, S. A. *et al.* The Association of the Triglyceride-to-HDL Cholesterol Ratio with Insulin Resistance in White European and South Asian Men and Women. *Plos One*, [s.l.], v. 7, n. 12, p.1-7, 10 dez. 2012.

MURGUÍA-ROMERO, M. *et al.* Plasma triglyceride/HDL-cholesterol ratio, insulin resistance, and cardiometabolic risk in young adults. *Journal Of Lipid Research*, [s.l.], v. 54, n. 10, p. 2795-2799, 17 jul. 2013.

OLIVEIRA, S. G. Perfil Lipídico, Indicadores Antropométricos De Risco Cardiovascular e Razão TG/HDL-C De Pacientes Diabéticos Com e Sem Uso De Drogas Hipolipemiantes. *Revista Brasileira de Nutrição Esportiva*, São Paulo, v. 6, n. 36, p.486-494, dez. 2012.

PARK, H. *et al.* The Correlation between the Triglyceride to High Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Computed Tomography-Measured Visceral Fat and Cardiovascular Disease Risk Factors in Local Adult Male Subjects. *Korean Journal Of Family Medicine*, [s.l.], v. 36, n. 6, p.335-340, 2015.

VIEIRA, E. A. *et al.* Razão triglicérides/HDL-C e proteína C reativa de alta sensibilidade na avaliação do risco cardiovascular. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, Rio de Janeiro, v. 47, n. 2, p. 113-118, apr. 2011.

WOO, M. *et al.* Triglyceride/HDL-Cholesterol Ratio as an Index of Intracranial Atherosclerosis in Nonstroke Individuals. *Front. Neurol.* 11, 504219, jan. 2021.

CAPÍTULO 10

TERAPIA NÃO-MEDICAMENTOSA

Emerson Ribeiro Lima

Luçandra Ramos Espírito Santo

Jane Nunes Nogueira

Maria Letícia Rodrigues Maia

A industrialização ocorrida nos últimos tempos desencadeou o processo de transição nutricional, que tem como consequência o aumento da morbimortalidade da população por Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) (Knoops *et al.*, 2004; Souza, 2014; Schnabel *et al.*, 2019). Alterações observadas no padrão alimentar da população brasileira se devem em decorrência de mudanças na alimentação, muitas vezes influenciada pelas transformações socioeconômicas, demográficas e sanitárias (Schnabel *et al.*, 2019). Além disso, propagandas veiculadas nas mídias sociais favorecem a normalização do consumo excessivo de ultraprocessados (Schnabel *et al.*, 2019). A epidemia da obesidade, do diabetes tipo 2 e mudanças no perfil lipídico vem se apresentando, cada vez mais, na população jovem e em todos os estratos sociais (Monteiro *et al.*, 2016). Essa realidade está associada ao sedentarismo e ao consumo de alimentos ultraprocessados (Monteiro *et al.*, 2016; Schnabel *et al.*, 2019).

Alimentos ultraprocessados podem ser definidos como formulações industriais feitas de substâncias extraídas dos alimentos ou produzidas em laboratórios pelas indústrias (Monteiro *et al.*, 2016; Schnabel *et al.*, 2019). É comum que, ao ler a lista de ingredientes presentes nos rótulos, eles apresentem cinco ou mais componentes, sendo alguns deles de uso exclusivamente industrial (Monteiro *et al.*, 2016; Schnabel *et al.*, 2019). Sua embalagem, além de bastante atrativa, vem pronta para consumo, facilitando o uso exagerado (Monteiro *et al.*, 2016; Schnabel *et al.*, 2019).

É comum encontrar nesses produtos a presença de gordura saturada, gordura trans e de açúcares refinados (Schnabel *et al.*, 2019). Esses componentes estão relacionados com a elevação do LDL-c plasmático, de triglicérides e com o aumento de risco cardiovascular (Souza, 2014; SBC, 2017; Schnabel *et al.*, 2019). Além disso, o consumo de ultraprocessados parece estar relacionado ao aumento do risco geral de mortalidade na população adulta (Monteiro *et al.*, 2016).

Os vários mecanismos pelos quais os alimentos ultraprocessados podem afetar a saúde ainda não foram completamente elucidados (Schnabel *et al.*, 2019). Sabe-se que, como tratamento não medicamentoso e prevenção, sugerem-se mudanças no estilo de vida, com dieta balanceada, assim como a prática de atividades físicas regulares (SBC, 2017; Précoma *et al.*, 2019). Muitas vezes, faz-se necessária a intervenção de um profissional nutricionista na equipe multidisciplinar de saúde, para orientação de uma dieta equilibrada, saudável e acessível, considerando as particularidades de vida, como fatores socioeconômicos e psíquicos do indivíduo (NCEP, 2007).

Os ácidos graxos saturados apresentam importantes funções para o organismo, entretanto, o alto consumo está associado à hipercolesterolemia (SBC, 2017). A substituição de gordura saturada da dieta por mono e poli-insaturada é considerada uma boa alternativa para a melhoria dos níveis lipêmicos e redução da chance de eventos cardiovasculares (SBC, 2017). É importante salientar a redução do consumo de carboidratos simples, uma vez que parte deles é convertida em triglicerídeos e secretados como lipoproteínas VLDL (SBC, 2017).

Diante desse cenário, recomenda-se a substituição de ácidos graxos saturados, trans e carboidratos, por ácidos graxos poli-insaturados (SBC, 2017). Dentre os tipos de carboidratos a serem reduzidos na dieta, cita-se aqueles de absorção rápida, como a sacarose e o xarope de milho à base de frutose, carboidratos de adição considerados lipogênicos (SBC, 2017).

A sacarose, no processo digestivo, é degradada em moléculas de glicose e de frutose pela enzima sacarase, presente na borda em escova do intestino delgado (SBC, 2017). Os xaropes de milho, muito encontrados em sucos concentrados e nos alimentos ultraprocessados, também são formados por frutose e glicose (SBC, 2017). Esses monossacarídeos são metabolizados de maneira diferente dentro da célula hepática (SBC, 2017). A metabolização da glicose apresenta pontos de regulação que não são encontrados na metabolização da frutose (SBC, 2017). Essa falta de controle regulatório pela frutose favorece uma produção mais rápida de ATP, que, por sua vez, acelera a via glicolítica e ainda gera substratos para a lipogênese, tendo como consequência o aumento dos triglicérides hepáticos e aumento da produção de VLDL (SBC, 2017). A ingestão de frutose acontece com a ingestão de alimentos ultraprocessados adoçados com xarope de milho (Monteiro *et al.*, 2016; SBC, 2017).

Diretrizes nutricionais preconizam que a sacarose e a frutose não excedam o consumo máximo de 5% das quilocalorias totais de indivíduo adulto

(SBC, 2017). Outro fato a se mencionar é que a ingestão alta de frutose eleva os níveis de triglicerídeos após a refeição (SBC, 2017).

Os ácidos graxos saturados devem perfazer menos de 10% da ingestão calórica total diária para adultos saudáveis, e menos de 5% para indivíduos com colesterol ou triglicérides muito altos, uma vez que, em excesso, podem favorecer o aumento de LDL-c (NCEP, 2007; Souza, 2014; SBC, 2017). Contudo, não devem ser totalmente restringidos, pois contribuem para o aumento de HDL-c e redução dos níveis de triglicerídeos plasmáticos (Souza, 2014).

A gordura saturada de cadeia longa mais abundante na dieta humana tem na sua composição o ácido graxo palmítico (16:0), cuja fonte alimentar são as carnes, tem o mirístico (14:0), encontrado no leite e o óleo de palma; esteárico (18:0), presente na gordura do cacau (Souza, 2014). O ácido palmítico é o mais abundante na alimentação humana (Souza, 2014). Essas gorduras elevam a concentração plasmática de colesterol (Souza, 2014). O possível mecanismo relacionado seria a redução dos receptores de LDL-c hepáticos (SBC, 2017).

Os ácidos graxos trans são insaturados e produzidos pela indústria por meio da hidrogenação parcial de óleos vegetais líquidos (Souza, 2014). Devem ser excluídos da dieta, principalmente para aqueles que apresentam alterações nos níveis lipêmicos (SBC, 2017). O mais comum é o ácido elaídico (18:1,9t) (Souza, 2014). A configuração trans confere ao ácido graxo uma molécula mais rígida. Sua fonte alimentar são os produtos industrializados, como os biscoitos recheados, margarina e sorvetes (Souza, 2014).

Os ácidos graxos linolênicos da série ômega 3 (C18:3) são considerados essenciais, porque nosso organismo não os produz, portanto precisamos obtê-los a partir da alimentação (Souza, 2014). São eles: o ácido docosahexaenoico (DHA) e o ácido eicosapentaenoico (EPA) (Souza, 2014; SBC, 2017). Sua fonte alimentar são os óleos de origem vegetal e peixes de águas muito frias (Souza, 2014; SBC, 2017). Tem estudos que mostram os seus benefícios para evitar eventos cardiovasculares, pois levam à diminuição de marcadores inflamatórios e da agregação plaquetária (Smit; Mozaffarian; Willet, 2009; Souza, 2014; SBC, 2017).

Em altas doses (4 a 10g ao dia), reduzem os TG e aumentam discretamente o HDL-c, podendo, entretanto, aumentar o LDL-c (Souza, 2014; SBC, 2017). Seus efeitos no perfil lipídico são dose-dependentes e resultam de uma variedade de mecanismos, entre os quais a diminuição da produção de VLDL-c e o aumento de seu catabolismo (SBC, 2017).

Deve-se ter cuidado com a alimentação, e não aumentar o consumo de carboidratos em detrimento a gordura saturada, pois essa substituição pode levar a maiores riscos de eventos cardiovasculares (Smit; Mozaffarian; Willet, 2009; SBC, 2017). A conduta mais adequada seria diminuir o consumo de gorduras saturadas e de carboidratos, além de aumentar a ingestão dos ácidos graxos poliinsaturados (SBC, 2017).

A diminuição dos níveis de triglicerídeos, nos casos que apresentem concomitantemente quilomicronemia, poderá ser atingida com a redução da ingestão de lipídios da dieta (SBC, 2017). Para os casos secundários à obesidade ou diabetes, a dieta deverá ser hipocalórica e adequada em lipídios e carboidratos (Souza, 2014; SBC, 2017). Vale ressaltar a importância da redução dos carboidratos simples, pois são precursores de ácidos graxos no fígado. Dietas ricas em carboidratos favorecem o aumento da insulina, que, por sua vez, ativa as enzimas lipogênicas como a acetil CoA carboxilase e lipase lipoproteica (SBC, 2017).

Os lipídios provenientes dos produtos industrializados, como os óleos de soja, gorduras hidrogenadas presentes em sorvetes e outros alimentos ultraprocessados, são ricos em gordura trans (Souza, 2014). Esse tipo de lipídio contribui para aumentar a razão LDL-c/HDL-c, assim como para a elevação dos níveis de triglicerídeos e, por isso, devem ser evitados (Smit; Mozaffarian; Willet, 2009; Souza, 2014; SBC, 2017).

Quanto ao colesterol dietético, muitas pessoas se preocupam com a sua ingestão, entretanto o colesterol dietético exerce pouca influência na mortalidade cardiovascular (SBC, 2017). É importante dizer que esse composto tem funções relevantes no organismo humano, como fazer parte da estrutura de membrana, produção de hormônios sexuais, formação dos sais biliares (SBC, 2017).

As fibras dietéticas podem ser classificadas em solúveis e insolúveis, quanto a sua característica físico-química (Souza, 2014). As solúveis estão relacionadas à redução do colesterol, porque podem se ligar aos ácidos biliares no intestino, aumentando sua excreção nas fezes e diminuindo sua reabsorção do íleo até o fígado (Souza, 2014; SBC, 2017). Ao ingerir alimentos contendo gorduras, haverá a necessidade de produzir sais biliares, sendo que, para essa produção, torna-se necessário buscar colesterol no soro (Souza, 2014). Essa é a maneira na qual as fibras são importantes para auxiliarem na redução dos níveis de colesterol. Recomenda-se ingestão diária de 25 a 35 g/dia (SBC, 2017). Estão presentes nas leguminosas, aveia e frutas, diminuem o colesterol sérico e o LDL-c, protegendo

contra problemas cardiovasculares, assim como os antioxidantes (Souza, 2014). Estudos *in vitro* com vitamina E mostram a inibição da oxidação de LDL-c, sendo o antioxidante mais concentrado carregado no LDL-c (Souza, 2014).

Além da dieta, mudanças no estilo de vida, como praticar atividade física e evitar o tabagismo e o álcool, são práticas importantes para o sucesso do tratamento (Knoops, 2004; NCEP, 2007; Kawasaki *et al.*, 2011; Souza, 2014; SBC, 2017; Précoma *et al.*, 2019).

O exercício físico praticado de forma regular, ou seja, três a cinco vezes por semana, melhora os níveis de HDL-c, aumenta a circunferência luminal e provoca angiogênese, além de reduzir os níveis de triglicerídeos sanguíneos (Kawasaki *et al.*, 2011; Souza, 2014; SBC, 2017).

A cessação do tabagismo, que deve ser vista como estratégia fundamental para prevenção de aterosclerose, está associada à redução do risco de DCV, sendo ainda mais importante entre idosos, já que esses estão expostos a outros fatores de risco inerentes ao processo de envelhecimento (Knoops, 2004; NCEP, 2007; Souza, 2014; SBC, 2017). Cabe ressaltar que as DCV são ainda a primeira causa de morbimortalidade no mundo, tendo maior impacto em países em desenvolvimento, como o Brasil (Malta, 2020; Précoma *et al.* 2019).

Referências

KAWASAKI, T. *et al.* A long-term, comprehensive exercise program that incorporates a variety of physical activities improved the blood pressure, lipid and glucose metabolism, arterial stiffness and balance of middle-aged and elderly Japanese. *Hypertension Research*, [s.l.], v. 34, n. 9, p. 1059-1066, 14 jul. 2011.

KNOOPS, K. T. B. *et al.* Mediterranean Diet, Lifestyle Factors, and 10-Year Mortality in Elderly European Men and Women. *Jama*, [s.l.], v. 292, n. 12, p.1433-1439, 22 set. 2004. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.12.1433>.

MALTA, D. C. *et al.* Mortalidade por Doenças Cardiovasculares Segundo o Sistema de Informação sobre Mortalidade e as Estimativas do Estudo Carga Global de Doenças no Brasil, 2000-2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 115, p. 152-160, 2020.

MONTEIRO, C. A. *et al.* Classificação dos alimentos: Saúde Pública. *World Nutrition*, Rio de Janeiro, v. 7, n. 1-3, p.28-40, mar. 2016.

NCEP. *Adult Treatment Panel III*. Lipid management of CAD.2007. Disponível em: <http://www.connecticare.com/Provider/Lipid-ManagementCADpdf>. Acesso em:

PRÉCOMA, B. *et al.* Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2019. v.113, n. 4, p. 787-891.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia*, Rio de Janeiro, v. 109, n. 1, p.1-76, ago. 2017.

SCHNABEL, L. *et al.* Association Between Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Mortality Among Middle-aged Adults in France. *JAMA Intern Med.* v. 179, n. 4, 2019. p. 490-498. DOI:10.1001/jamainternmed.2018.7289

SMIT, L. A.; MOZAFFARIAN, D.; WILLETT, W.. Review of Fat and Fatty Acid Requirements and Criteria for Developing Dietary Guidelines. *Annals Of Nutrition And Metabolism*, [s.l.], v. 55, n. 1-3, p.44-55, 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000228995>.

SOUZA, Jacqueline Danesio de. *Prevalência e fatores associados à dislipidemias em idosos de Viçosa/MG*. 2014. 105 f. Dissertação (Mestrado em) - Curso de Ciência da Nutrição, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/hr.2011.81>.

CAPÍTULO 11

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DAS DISLIPIDEMIAS

Luçandra Ramos Espírito Santo

Marcelo Perim Baldo

Thais de Oliveira faria Baldo

De acordo com a atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, publicada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia em 2017, a decisão do profissional de saúde, para o início da terapia medicamentosa e correção das dislipidemias, depende de:

- **Risco cardiovascular individual:** em pacientes de alto ou muito alto risco, o tratamento deve incluir medicamentos, de forma associada às modificações do estilo de vida, propostas individualmente. No risco moderado ou baixo, iniciar-se-á o tratamento apenas com as medidas corretivas do estilo de vida, associando-se medicamentos, em uma segunda etapa, para obtenção das metas definidas do LDL-c, se necessário. O tempo de reavaliação, para análise da necessidade da associação medicamentosa, pode ser de 3 a 6 meses após a implantação das medidas de modificações do estilo de vida.

- **Tipo de dislipidemia:** determina a escolha da classe medicamentosa.

Os medicamentos hipolipemiantes costumam ser divididos naqueles que agem predominantemente nos níveis séricos de colesterol e naqueles que agem predominantemente nos níveis de TG (SBC, 2017).

Medicamentos com ação predominante na colesterolemia

Na hipercolesterolemia de ocorrência isolada, os medicamentos mais seguramente recomendados são as estatinas, sendo a ezetimiba, a colestiramina, os fibratos ou o ácido nicotínico possíveis associações (SBC, 2017).

Estatinas

A redução do colesterol LDL, a partir de inibidores da HMG-CoA redutase (enzima presente na via do mevalonato, via metabólica produtora de colesterol)

ou pelas estatinas, permanece como a terapia mais validada atualmente por estudos clínicos, a fim de diminuir a incidência de desfechos cardiovasculares desfavoráveis (SBC, 2017). Com o uso desses medicamentos, devido à inibição da via de síntese do composto, há uma depleção intracelular de colesterol, o qual estimula a produção e liberação de fatores transcricionais que levam à síntese e expressão, na membrana celular, dos receptores capazes de captar o colesterol circulante, os receptores LDLR, realizando um processo chamado endocitose (SBC, 2017).

De acordo com a atualização da diretriz lipídica simplificada PEER 2023, as estatinas continuam sendo a terapia de primeira linha para prevenção primária e secundária de DCV, e a dieta mediterrânea e a atividade física são recomendadas para reduzir o risco cardiovascular (prevenção primária e secundária; Kolber *et al.*, 2023).

Ezetimiba

A ezetimiba inibe a absorção de colesterol no intestino delgado, atuando na borda em escova e, nesse local, seletivamente nos receptores NPC1-L1, inibindo a captação intestinal de colesterol. Essa inibição, que ocorre em grande parte no colesterol biliar, acarreta na diminuição dos níveis hepáticos de colesterol e no estímulo à produção de *LDLR*, consequentemente reduzindo o nível plasmático de LDL-c, na cifra de 10 a 25%. Em comparação com um placebo, a ezetimiba associada à estatina levou à redução nos eventos cardiovasculares em pacientes com estenose aórtica degenerativa ou doença renal crônica (SBC, 2017).

Em comparação com monoterapia com sinvastatina (uma estatina), um estudo chamado IMPROVE-IT demonstrou haver redução significativa de eventos cardiovasculares após síndrome coronária aguda com uso associado da estatina e da ezetimiba (SBC, 2017).

A ezetimiba isolada, no entanto, constitui-se como opção terapêutica no caso de pacientes que apresentem intolerância às estatinas (SBC, 2017).

Resinas

As resinas atuam diminuindo a absorção intestinal de ácidos biliares. Consequentemente, há depleção do colesterol intracelular hepático, o que acaba estimulando a síntese de *LDLR* e colesterol endógeno. Como consequência deste estímulo, pode também ocorrer aumento da produção de VLDL e, consequentemente, de TG (SBC, 2017).

Foram desenvolvidas três resinas: o colestipol, a colestiramina e o colesevelam. Todavia, em território brasileiro, somente a colestiramina está disponível. Essa resina foi testada em um estudo chamado LRC-CPPT (*Lipid Research Clinics Coronary Prevention Trial*), cujo desfecho primário combinado de morte por doença coronária e infarto foi reduzido em aproximadamente 19%. Em associação às estatinas, não há estudo clínico que comprove benefício adicional (SBC, 2017).

Fibratos

Os fibratos são medicamentos originados do ácido fibríco, um composto que age estimulando os “Receptores Alfa Ativados da Proliferação de Peroxisso-mas” ou PPAR- α . Esses receptores são responsáveis pela redução de uma apolipoproteína (uma proteína ligante entre moléculas lipídicas) chamada ApoC-III, que é capaz de inibir a produção da enzima Lipase Lipoproteica (LPL). A LPL catalisa a reação de hidrólise intravascular dos triglicerídeos. Portanto, os fibratos levam a um aumento da taxa da hidrólise intravascular de TG. Ao fim, eles reduzem as taxas plasmáticas de TG em cerca de 30 a 60%; no entanto, essa redução deve ser mais significativa quanto maior for o valor basal da trigliceridemia (SBC, 2017).

O efeito estimulante dos fibratos sobre o PPAR- α também acarreta um aumento na produção de outra apolipoproteína, a ApoA-I, processo que tem como consequência a maior síntese também de HDL-c. Dessa forma, são capazes de elevar o HDL-c de 7 a 11% (SBC, 2017).

A ação dos fibratos sobre o LDL-c é variável, podendo reduzi-lo, elevá-lo ou não o modificar. Parecem ter, ainda, efeitos pleiotrópicos (atividade anti-inflamatória, melhora da disfunção endotelial e ação antitrombogênica), mas a relevância clínica ainda é incerta (SBC, 2017).

Essa classe de medicamentos é melhor indicada no tratamento da hipertrigliceridemia endógena, quando não se houver respostas satisfatórias das medidas não farmacológicas. Em situação em que o nível sérico esteja muito elevado (acima de 500 mg/dL), eles são bem indicados no início da terapêutica, juntamente com as medidas não farmacológicas (Grau de Recomendação: I; Nível de Evidência: A). Também são recomendados, junto ao tratamento inicial, no manejo da dislipidemia mista com predomínio de hipertrigliceridemia (Grau de Recomendação IIa; Nível de Evidência: B; SBC, 2017).

Ácidos graxos ômega 3

O ômega 3 é um ácido graxo poli-insaturado reconhecido como tendo ação cardioprotetora, derivado do óleo de peixes, mas também de certas plantas e nozes. Se originado do peixe, ele deve conter tanto o ácido DHA (ácido docosahexaenoico) quanto o EPA (ácido eicosapentaenoico), mas, se de origem vegetal, contém o ácido ALA (ácido alfa-lipóico), que leva à síntese endógena de DHA e EPA, mas também tem ação cardioprotetora (SBC, 2017).

Os mecanismos conhecidos atualmente, para se justificar a ação cardioprotetora desses compostos, envolvem a melhora da disfunção endotelial, a redução da pressão arterial sistêmica, a redução dos triglicérides séricos e a redução dos marcadores inflamatórios e da agregação plaquetária (SBC, 2017).

Os efeitos desses medicamentos no organismo são dose-dependentes, ou seja, têm ação tão mais potente quanto maior for a dose administrada. Ao fim, em doses regulares, são capazes de aumentar discretamente o HDL-c, de reduzir a trigliceridemia e de reduzir o VLDL e aumentar seu catabolismo. O efeito parece ser maior em pacientes com níveis basais elevados de triglicérides (SBC, 2017).

Nas regiões em que peixes conhecidamente ricos em Ômega 3 foram amplamente disponíveis, são recomendadas dietas alimentares saudáveis, que incluem ao menos duas porções deles por semanas, devido aos seus efeitos benéficos na redução de risco de desfechos cardiovasculares desfavoráveis (SBC, 2017). Entretanto, cabe ressaltar que pesquisas mais atuais não observaram benefícios da suplementação com ômega-3 em indivíduos que já haviam apresentado ou não manifestações de doença aterosclerótica (SBC, 2017). A fundamentação dessa observação se respalda na imprecisão de controle da dosagem dessa suplementação, o que gera resultados contraditórios.

Conforme a atualização da diretriz lipídica simplificada PEER 2023, novas evidências relativas aos ácidos graxos ômega-3 (incluindo EPA ethyl ester [icosapent]) e inibidores da pró-proteína convertase subtilisina-kexina tipo 9, e delineou quando se envolver na tomada de decisão compartilhada informada com os pacientes sobre intervenções para reduzir o risco cardiovascular (Kolber *et al.*, 2023).

Inibidores da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP)

A proteína CETP é a responsável pela transferência de ésteres de colesterol do HDL-c para lipoproteínas e outras frações lipídicas. A inibição desta

proteína, portanto, leva ao aumento da concentração de colesterol no HDL, que diminui nas lipoproteínas LDL e VLDL (SBC, 2017).

Foram desenvolvidos quatro medicamentos nesta classe: anacetrapibe, torcetrapibe, evacetrapibe e dalcetrapibe. Dentre esses, os 3 últimos já foram testados em estudos controlados e têm sua utilidade clínica reconhecida. Excepcionalmente, o anacetrapibe é o único ainda em avaliação por um estudo chamado REVEAL (*Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification*; SBC, 2017).

Inibidores da PCSK-9

É conhecido que a função e quantidade dos LDLR expressos na membrana celular dos hepatócitos influem diretamente nos níveis plasmáticos de LDL. Quando o LDL plasmático se liga ao receptor libera seu conteúdo para uma vesícula chamada endossoma; posteriormente, o receptor é reciclado e retorna à membrana para captar outra molécula do LDL, ciclo este que ocorre cerca de 150 vezes, até que o receptor seja degradado (SBC, 2017).

A enzima PCSK-9 determina um papel importante nesse sistema, pois controla a densidade de receptores LDLR, uma vez que favorece sua degradação, quando se liga a ele na circulação (SBC, 2017). Portanto, aumentos de função dessa enzima podem levar a elevações importantes nos níveis séricos de LDL.

Dessa forma, a inibição dessa enzima reduz o metabolismo de degradação do LDLR, aumentando a densidade desse receptor no hepatócito e a captação de moléculas séricas de LDL (SBC, 2017).

Dois medicamentos dessa classe foram aprovados no Brasil para comercialização no ano de 2016: o evolocumabe e o alirocumabe. Ambos são administrados por via subcutânea, com as especificidades: alirocumabe a cada duas semanas, 75 ou 150 mg; evolocumabe de 140mg quinzenalmente, ou 420mg mensalmente (SBC, 2017).

Um novo medicamento recém aprovado pela ANVISA (2023), a inclisirana (Sybrava®), atua limitando a produção da proteína hepática PCSK9. Cabe ressaltar que a posologia que inclui apenas duas injeções ao ano gerou grande expectativa para a oferta desse medicamento no Brasil.

Inibidor da proteína de transferência de triglicérides microssomal (MTP)

Os fármacos que inibem a MTP atuam reduzindo a formação de grandes partículas de moléculas lipídicas originárias da dieta (os quilomícrons) no intestino, mas também a formação do VLDL no fígado. Pelo fato de o VLDL ser um precursor do LDL, as concentrações de LDL também serão reduzidas devido a esse efeito (SBC, 2017).

Um dos nomes desta classe é a lomitapida, cuja indicação ainda se restringe aos casos de HoHF, porém o uso ainda não foi aprovado em nosso país (SBC, 2017).

A administração da lomitapida é feita via oral, iniciando-se com 5 mg/dia, cuja dose de manutenção pode variar de 5 a 60 mg/dia, devendo a dose ser individualizada e estar de acordo com as metas terapêuticas (SBC, 2017).

Inibidores da síntese de apolipoproteína B (antissenso anti-ApoB)

O antissenso da apolipoproteína B ainda não foi aprovado para uso no Brasil, porém já é sabidamente indicado em portadores de HoHF. O mipomersen é o único representante desta classe e consistem de oligonucleotídeos que agem diretamente sobre a formação do RNA mensageiro responsável pela síntese da ApoB, fazendo que o seu produto proteico seja reconhecido como anormal e, conseqüentemente, degradado. Além de reduzir a formação do VLDL, acaba também reduzindo seus produtos metabólicos: IDL (lipoproteína de densidade intermediária), LDL e Lp(a) (lipoproteína a; SBC, 2017).

Inibidores da síntese de apolipoproteína C-III (antissenso anti-ApoC-III)

A ApoC-III é sintetizada, principalmente, nos hepatócitos e tem papel essencial no metabolismo das lipoproteínas, sendo um dos componentes das lipoproteínas ricas em TG. Nessas moléculas, age inibindo a hidrólise de TG pela LPL, prejudicando a captação hepática dos remanescentes ricos em TG (SBC, 2017).

O composto chamado volanesorsen (ou ISIS 304801) é um oligonucleotídeo de segunda geração desenvolvido especificamente para hibridizar o RNA mensageiro (mRNA) responsável pela produção da ApoC-III, o que leva à degradação desse mRNA pela enzima chamada ribonuclease H1, o que acaba impedindo a tradução e reduzindo os níveis da ApoC-III (SBC, 2017).

Em modelos experimentais, o antissenso anti-ApoC-III foi capaz de reduzir as concentrações de ApoC-III e os níveis TG de forma dose-dependente (SBC, 2017).

Lipase ácida lisossomal (LAL) recombinante humana

Em alguns casos, a deficiência de uma enzima pode resultar no acúmulo de compostos indesejáveis no organismo humano, pela incapacidade congênita de degradá-los ou expulsá-los.

A organela chamada lisossomo, encontrada em praticamente todas as células do nosso corpo, constitui-se de uma vesícula portadora de inúmeras enzimas diferentes e tem a função de metabolizar e digerir substâncias e nutrientes. Quando uma dessas enzimas é produzida em menor quantidade de forma congênita em um indivíduo, temos uma doença do depósito lisossomal, pois a substância correspondente à enzima passa a acumular em diversos tecidos corporais e a gerar diversos efeitos deletérios na função celular.

A LAL degrada determinados lipídios (colesterol esterificado e triglicerídeos) e, uma vez deficiente, ocasiona-se o acúmulo de gorduras no fígado, no baço, nos vasos sanguíneos e, em alguns casos, também em outros órgãos importantes do corpo, como o intestino.

As terapêuticas de reposição enzimática (ERT) têm tido êxito em outras formas de doenças de depósito lisossomal, sendo, portanto, também uma perspectiva terapêutica para pacientes com deficiência da LAL. O objetivo seria tentar normalizar os níveis da enzima, evitando o acúmulo de colesterol e TG e, consequentemente, restaurando a função normal dos órgãos (SBC, 2017).

A sebelipase alfa, desenvolvida recentemente, é uma forma recombinante da LAL humana, já testada em alguns ensaios clínicos, porém ainda não aprovada pelas agências regulatórias (SBC, 2017).

De acordo com a atualização da diretriz lipídica simplificada PEER 2023, as estatinas continuam sendo os hipolipemiantes com benefícios mais consistentes

tes, com uma redução de risco relativo de aproximadamente 25% para ECAM e aproximadamente 10% para mortalidade por todas as causas. Embora o ECAM também tenha sido reduzido com ezetimiba (cerca de 7% relativa), fibratos (cerca de 15% relativos) e inibidores da PCSK9 (cerca de 16% relativos), essas drogas não tiveram efeito sobre a mortalidade cardiovascular ou mortalidade por todas as causas. Suplementos de ômega-3 podem reduzir a mortalidade cardiovascular (cerca de 7% relativa), mas não têm efeito sobre MACE ou mortalidade por todas as causas. Suplementos de éster etílico de ácido eicosapentaenoico podem reduzir MACE e mortalidade cardiovascular (cerca de 20% relativa), mas não têm efeito sobre a mortalidade por todas as causas e aumentar o risco de fibrilação atrial e sangramento. Niacina e BAS não parecem fornecer qualquer benefício cardiovascular (Kolber *et al.*, 2023).

Referências

- KOLBER, M. R. *et al.* PEER simplified lipid guideline 2023 update: Prevention and management of cardiovascular disease in primary care. *Can Fam Physician*, v. 69, n. 10, p.675-686, oct. 2023. DOI: <https://doi.org/10.46747/cfp.6910675>.
- LEBENTHAL, Y. *et al.* Are treatment targets for hypercholesterolemia evidence based? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Archives Of Disease In Childhood*, [s.l.], v. 95, n. 9, p.673-680, 1 jun. 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2008.157024>.
- NI, Y. G. *et al.* A PCSK9-binding antibody that structurally mimics the EG-F(A) domain of LDL-receptor reduces LDL cholesterol in vivo. *Journal Of Lipid Research*, [s.l.], v. 52, n. 1, p.78-86, 19 out. 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.m011445>.
- RAAL, F. J *et al.* Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, [s.l.], v. 375, n. 9719, p.998-1006, mar. 2010. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60284-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60284-x).
- SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia*, Rio de Janeiro, v. 109, n. 1, p.1-76, ago. 2017.

VUORIO, Alpo et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, [s.l.], p.3-17, 7 jul. 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd006401.pub2>.

YESTE, D. et al. Ezetimibe as Monotherapy in the Treatment of Hypercholesterolemia in Children and Adolescents. *Journal Of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, [s.l.], v. 22, n. 6, p.487-492, jan. 2009. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.1515/jpem.2009.22.6.487>.

CAPÍTULO 12

EVIDÊNCIAS DA INFLUÊNCIA DO STATUS SOCIOECONÔMICO

Luçandra Ramos Espírito Santo

Marcelo Perim Baldo

Thais de Oliveira faria Baldo

Lucas Leal Bastos

Ocorrência de dislipidemias em diferentes países do mundo conforme status socioeconômico

Vários estudos ocorreram e ainda estão ocorrendo em toda parte do mundo, avaliando a relação do status socioeconômico e o surgimento das dislipidemias e o consequentemente acometimento dos indivíduos com doenças crônicas degenerativas, particularmente as doenças cardiovasculares.

A princípio, pode-se relatar um estudo realizado baseado no censo de 1991 no Reino Unido onde se tratou da distribuição de parâmetros lipídicos de acordo com diferentes indicadores socioeconômicos - estudo prospectivo EPIC-Norfolk Fundo: Os dados sobre a relação entre os níveis plasmáticos de colesterol e triglicerídeos e a classe social têm sido inconsistentes (Shohaimi *et al.*, 2014). A maioria dos estudos anteriores utilizou uma classificação de classe social.

Nesse estudo, um total de 10.147 homens e 12.304 mulheres, com idade entre 45 e 80 anos, residentes em Norfolk, foram recrutados utilizando os níveis séricos de colesterol e triglicerídeos. A classe social foi classificada de acordo com três classificações: ocupação, nível educacional e a pontuação da privação de área de acordo com o índice de privação de Townsend. As diferenças nos níveis de lipídios, de acordo com os índices de status socioeconômico, foram quantificadas por análise de variância (ANOVA) e regressão linear múltipla após ajuste para índice de massa corporal e consumo de álcool. Os resultados apontaram que os níveis de colesterol total foram associados ao nível ocupacional entre os homens e ao nível educacional entre as mulheres. Os níveis de colesterol LDL não foram associados com índices de classe social entre os homens, mas uma associação positiva foi observada com a classe educacional entre as mulheres. Esta associação não foi afetada pelo ajuste para idade, índice de massa corporal e consumo de álcool (Shohaimi *et al.*, 2014). Com isto, pode-se concluir que os achados deste estudo sugerem que existem diferenças sexuais na associação entre o status so-

cioeconômico e os níveis séricos de lipídios. As variações no perfil lipídico com status socioeconômico podem ser amplamente atribuídas a fatores potencialmente modificáveis, como obesidade, atividade física e ingestão dietética. Ainda na Europa, precisamente na Grécia, foi realizado um estudo avaliando Colesterol total e HDL-c em relação ao status socioeconômico em uma amostra de 11.645 adultos: o estudo EPIC na Grécia (Benetou *et al.*, 2000).

Para examinar a relação entre o nível educacional (um indicador significativo do status socioeconômico individual na Grécia) colesterol total e HDL-colesterol em uma grande amostra de adultos gregos. A amostra do estudo consistiu em 11.645 indivíduos, 4.398 homens e 7.247 mulheres, com idade entre 23-86 anos, que, voluntariamente, participaram do componente grego do estudo EPIC, durante o período de 1994 a 1998. O nível de escolaridade foi dividido em baixo, médio e alto. Análises de regressão linear foram realizadas, em homens e mulheres separadamente, usando colesterol total e HDL como variáveis dependentes e nível educacional como independente, enquanto controlando a idade. Os valores totais de colesterol no sangue estão inversamente associados ao nível educacional em ambos os sexos, um padrão contrastante com o encontrado há 20 anos. A associação é mais proeminente entre as mulheres. Os valores de colesterol HDL são inversamente associados ao nível educacional em homens, enquanto a associação é menos consistente em mulheres (Benetou *et al.*, 2000).

Anos depois, ainda trabalhando com a população grega, outro estudo realizado por outros pesquisadores avaliou o estado e o manejo dos lipídios sanguíneos em uma amostra de homens e mulheres adultos que não tinham condições prévias de doenças cardiovasculares. Foi também avaliado o efeito de vários hábitos sociodemográficos, dietéticos e de estilo de vida nos níveis lipídicos.

O estudo ATTICA é uma coorte baseada na população que matriculou aleatoriamente 1128 homens e 1154 mulheres (com idade > 18 anos), estratificadas por idade e sexo, da área maior de Atenas, durante 2001-2002. A adesão à dieta mediterrânea foi avaliada através de um índice de dieta que se baseou em um questionário validado de frequência alimentar. Os resultados apontaram que 46% dos homens e 40% das mulheres apresentaram níveis séricos de colesterol total > 200mg /dL. Destes, 40% dos homens e 30% das mulheres desconheciam sua condição. Onde 21% dos homens e 7% das mulheres apresentaram níveis séricos de colesterol HDL <35 mg / dL. Dos que conheciam as anormalidades lipídicas no sangue, 36% dos homens e 33% das mulheres seguiram uma medicação dietética, 31% dos homens e 20% das mulheres estavam recebendo uma terapia

medicamentosa (principalmente estatina) e o restante não havia sido tratado. Os participantes que adotaram a dieta mediterrânea e receberam estatina, apresentaram, em média, 9% de colesterol total ($P = 0,04$), 19% mais baixos níveis de colesterol LDL ($P = 0,02$) e níveis de colesterol LDL oxidados ($P < 0,001$), o que representou 32% mais baixos em comparação com aqueles que não foram tratados e adotaram uma dieta ocidentalizada. Pode-se concluir que cerca de 3 milhões de adultos gregos tinham altos níveis de colesterol total. Achados adversos também foram observados em relação aos outros lipídios sanguíneos investigados. A dieta mediterrânea poderia ser um meio complementar para a terapia medicamentosa na redução dos níveis séricos de lipídios (Panagiotakos *et al.*, 2004).

Agora em pesquisa realizada em Girona na região nordeste da Espanha no período 1995-2005 pode-se verificar as tendências na prevalência, consciência, tratamento e controle de fatores de risco cardiovascular considerando o nível educacional que teve como objetivo determinar as diferenças e tendências na prevalência, conscientização, tratamento e controle de fatores de risco cardiovascular e variáveis de estilo de vida em todos os níveis educacionais no período de dez anos em um país com um sistema universal de saúde gratuita. Foram utilizados dados de três inquéritos populacionais independentes consecutivos. Os fatores de risco cardiovasculares, as variáveis de estilo de vida e o nível educacional auto relatado foram coletados em 9646 indivíduos com idades entre 35 e 74 anos ao longo da década (Redondo *et al.*, 2011).

Os resultados demonstraram que a prevalência de hipertensão e diabetes foi inversamente associada à educação. Foi observado um aumento na proporção de consciência quanto à hipertensão e a dislipidemia, tratamento e controle de dislipidemia em todos os grupos de níveis educacionais (Redondo *et al.*, 2011). Pode-se concluir que um sistema universal gratuito de cuidados de saúde é eficaz para evitar desigualdades no diagnóstico, tratamento e controle de fatores de risco cardiovasculares. No entanto, outros determinantes sociais parecem explicar as desigualdades sociais na prevalência desses fatores de risco e na adoção de estilos de vida saudáveis.

Trabalhando agora com a população asiática foi conduzido um estudo de coorte conduzido de 2002 a 2013 em uma população coreana usando uma amostragem representativa estratificada originária dos dados do Seguro Nacional de Saúde onde os sujeitos-alvo compreenderam pacientes recém-diagnosticados com dislipidemia e recebendo medicação. De 11.946 pacientes com dislipide-

mia, 1053 (8,8%) indivíduos morreram durante o período de seguimento. Dos pacientes com dislipidemia que possuíam renda de classe média, a razão de risco ajustada em bairros menos favorecidos foi maior do que nos bairros mais afluentes em comparação com a categoria de referência de status econômico individual elevado em bairros mais afluentes (menos favorecidos, razão de risco = 1,64, intervalo de confiança de 95% (IC): 1,35-1,99 versus mais afluentes; razão de risco = 1,48, IC 95%: 1,20-1,81, respectivamente). Pode-se inferir que viver em um bairro menos favorecido contribui para maior mortalidade entre os pacientes com dislipidemia. As variáveis de nível individual e de vizinhança afetam cumulativamente os indivíduos, de modo que os indivíduos com maior risco incluem aqueles com fatores de risco de nível individual e de vizinhança (Shin *et al.*, 2016).

Simultaneamente outro estudo estava sendo realizado por outros pesquisadores em uma população ainda maior na Coreia que reportou a situação socioeconômica e dislipidemia em adultos no período de 2008-2010. Foi pesquisada a relação entre status socioeconômico e dislipidemia e vários parâmetros de dislipidemia entre adultos coreanos. Os dados do Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição foram utilizados neste estudo. Um total de 19.041 adultos coreanos com mais de 19 anos participaram do estudo. O status socioeconômico foi avaliado pelo nível mensal de renda familiar e escolaridade. A relação do status socioeconômico com o risco de dislipidemia foi avaliada com análise de regressão logística multivariada após ajuste para potenciais fatores de confusão (Nam *et al.*, 2013).

Os resultados demonstraram que a prevalência de dislipidemia foi de 37,4% entre os adultos coreanos. Nos homens, o nível de renda familiar foi positivamente associado à prevalência e aos riscos de vários parâmetros de dislipidemia e o nível de escolaridade apresentou associação positiva com os riscos de dislipidemia e parâmetros de dislipidemia. No entanto, o status socioeconômico baixo foi relacionado ao aumento da prevalência e aos riscos de dislipidemia ($P < 0,05$) e parâmetros de dislipidemia em mulheres (Nam *et al.*, 2013).

Pode-se concluir que as disparidades socioeconômicas na dislipidemia foram encontradas na população coreana. Além disso, houve diferenças de gênero na relação entre status socioeconômico e dislipidemia. Essas disparidades devem ser consideradas quando se realizam cálculos de risco e triagem para dislipidemia, o que poderá ajudar a prevenir doenças cardiovasculares. Outras pesquisas continuaram a analisar a alta prevalência de dislipidemia e fatores de risco associados.

Foi conduzido em estudo em adultos chineses residentes na zona rural reportando que a dislipidemia é um importante fator de risco modificável independente para doenças cardiovasculares. Entre janeiro de 2013 e agosto do mesmo ano realizou-se um estudo transversal envolvendo 11.956 indivíduos com idade ≥ 35 anos na população chinesa em geral. A dislipidemia foi identificada com base nos níveis séricos de lipídios, seguindo os padrões propostos pelo Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol. A análise de regressão logística multivariada foi utilizada para avaliar os fatores de risco associados à dislipidemia. Os resultados apontaram que dentro da população estudada, 16,4% apresentaram colesterol total elevado, 13,8% apresentaram HDL-C baixo, 7,6% apresentaram LDL-C elevado e 17,3% apresentaram altas concentrações de triglicerídeos. A prevalência de anormalidades lipídicas (incluindo dislipidemia limítrofe e dislipidemia) foi de 47,8%, 13,8%, 25,7% e 30,7% para colesterol total, HDL-C, LDL-C e triglicerídeos, respectivamente. A análise detalhada indicou que 36,9% dessa população apresentava pelo menos um tipo de dislipidemia e 64,4% tinham pelo menos um tipo de concentração lipídica anormal. Assim, este estudo observou uma prevalência alarmantemente maior de anormalidades lipídicas, em uma população relativamente grande, em comparação com estudos prévios. Além disso, determinaram que nem todos os fatores de risco estudados, incluindo idade, gênero, hipertensão, diabetes mellitus, obesidade, tabagismo, consumo, nível de escolaridade, estado civil e renda familiar, influenciaram a dislipidemia na mesma medida (Sun *et al.*, 2014).

Corroborando outros estudos, um estudo avaliou a influência do status educacional e perfil de risco cardiovascular em indianos, verificando a relação inversa de educação e os fatores de risco da doença cardíaca coronária em populações ocidentais. Para examinar se os fatores de risco da doença cardíaca coronária são preditos pelo nível de educação e influenciados pelo nível de urbanização nas populações industriais indianas, foi realizada uma pesquisa transversal ($n = 19.973$, taxa de resposta, 87,6%) entre os funcionários e seus familiares em dez indústrias de médio e grande porte em regiões altamente urbanas, urbanas e periurbanas da Índia. A informação sobre os fatores de risco comportamentais, clínicos e bioquímicos da doença cardíaca coronária foi obtida através de instrumentos padronizados e o status educacional foi avaliado em termos do nível educacional mais elevado alcançado. Os dados de 19.969 indivíduos foram utilizados para análise. O consumo de tabaco e a hipertensão foram significativamente mais prevalentes nos níveis baixos (56,6% e 33,8%, respectivamente) em relação ao grupo de alta edu-

cação (12,5% e 22,7%, respectivamente, $P < 0,001$). No entanto, a prevalência de dislipidemia foi significativamente maior no grupo de ensino médio (27,1% em comparação com 16,9% no grupo de educação mais baixa, $P < 0,01$). Quando estratificados pelo nível de urbanização, observou-se que as populações industriais localizadas em centros altamente urbanizados têm um relacionamento graduado inverso (isto é, grupos de ensino superior apresentaram menor prevalência) para consumo de tabaco, hipertensão, diabetes e sobrepeso, enquanto que em regiões menos urbanizadas locais, encontramos esse relacionamento apenas para uso de tabaco e hipertensão (Reddy *et al.*, 2007).

No entanto, um estudo de base populacional com 1662 participantes, realizado em área urbana no Brasil, mostra uma associação consistente entre nível socioeconômico mais elevado e dislipidemia. Tanto homens quanto mulheres das classes sociais mais altas apresentaram maiores níveis de colesterol total e LDL-c, apresentando mais de duas vezes mais chance de apresentar múltiplas alterações no perfil lipídico. Esses resultados apontam para a necessidade de rastreamento e atenção primária nos países em desenvolvimento, com base na alfabetização, para minimizar os problemas de saúde associados ao nível socioeconômico. Chama a atenção também o fato de que aqueles indivíduos que têm capacidade de pagar por alimentos saudáveis são os que apresentam maior risco para dislipidemia na população estudada (Espírito Santo *et al.*, 2022).

Referências

BENETOU, V. *et al.* Total cholesterol and HDL-cholesterol in relation to socioeconomic status in a sample of 11,645 Greek adults: the EPIC study in Greece. *Scandinavian Journal of Public Health*, [s.l.], v. 28, n. 4, p.260-265, out. 2000. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/14034948000280040801>.

ESPÍRITO SANTO, L. R. *et al.* Nível socioeconômico e nível educacional estão associados à dislipidemia em adultos que não tomam medicação hipolipemian-te: um estudo de base populacional, *International Health*, v. 14, n.4, 2022. p. 346–353. DOI: <https://doi.org/10.1093/inthealth/ihz089>.

NAM, G. E. *et al.* Socioeconomic status and dyslipidemia in Korean adults: The 2008–2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Preventive Medicine*, [s.l.], v. 57, n. 4, p.304-309, out. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2013.06.008>.

PANAGIOTAKOS, D. B *et al.* Status and management of blood lipids in Greek adults and their relation to socio-demographic, lifestyle and dietary factors: the ATTICA Study. *Atherosclerosis*, [s.l.], v. 173, n. 2, p.351-359, abr. 2004. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2003.12.031>.

REDDY, K. S. *et al.* Educational status and cardiovascular risk profile in Indians. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, [s.l.], v. 104, n. 41, p.16263-16268, 8 out. 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0700933104>.

REDONDO, A. *et al.* Trends in the Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Cardiovascular Risk Factors across Educational Level in the 1995–2005 Period. *Annals of Epidemiology*, [s.l.], v. 21, n. 8, p.555-563, ago. 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2011.02.008>.

SHIN, J. *et al.* Combined effect of individual and neighborhood socioeconomic status on mortality in patients with newly diagnosed dyslipidemia: A nationwide Korean cohort study from 2002 to 2013. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, [s.l.], v. 26, n. 3, p.207-215, mar. 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2015.12.007>.

SHOHAIMI, S. *et al.* Distribution of lipid parameters according to different socio-economic indicators- the EPIC-Norfolk prospective population study. *Bmc Public Health*, [s.l.], v. 14, n. 1, p.1-10, 28 ago. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-14-782>.

SUN, G. *et al.* High prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among rural Chinese adults. *Lipids In Health and Disease*, [s.l.], v. 13, n. 1, p.189, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1476-511x-13-189>.

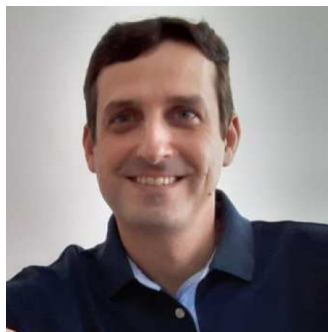
**SOBRE
OS ORGANIZADORES
E OS AUTORES**

ORGANIZADORES



Luçandra Ramos Espírito Santo

Graduação em Farmácia, Habilitação Análises Clínicas pela Universidade Federal de Minas Gerais, mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Montes Claros e doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Montes Claros. Atua como professora Efetiva do Departamento de Saúde Mental e Saúde Coletiva da Unimontes.



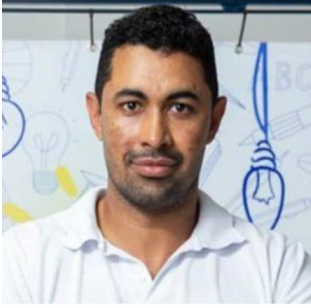
Marcelo Perim Baldo

Graduado em Farmácia pela Escola de Ensino Superior do Educandário Seráfico São Francisco de Assis. Mestrado e doutorado em Ciências Fisiológicas pela Universidade Federal do Espírito Santo. Pós doutorado na Vanderbilt University. Professor do Departamento de Fisiopatologia da Universidade Estadual de Montes Claros e do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde e do Programa de Pós Graduação em Cuidados Primários em Saúde.



Thais de Oliveira Faria Baldo

Graduada em Farmácia pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Fez mestrado e doutorado em Ciências Fisiológicas pela Universidade Federal do Espírito Santo. Concluiu o estágio de doutorado sanduiche na Vanderbilt University. Atualmente, trabalha como pesquisadora e professora em ensino superior.



Emerson Ribeiro Lima

Enfermeiro graduado pela Universidade Estadual de Montes Claros. Especialista em Didática e Metodologia do Ensino Superior. Mestre em Biotecnologia.

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-6415-651X>

AUTORES



Ezequiel Novais Neto

Possui graduação em Medicina pela Universidade Estadual de Montes Claros. Residência em Clínica Médica pela Universidade Federal de Uberlândia. Residência em Endocrinologia pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Montes Claros.

Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-5115-2861>



Gabriela Maria Nascimento Feitosa

Graduanda em Medicina pela Universidade Estadual de Montes Claros.

<https://orcid.org/0000-0003-2534-4312>



Jane Nunes Nogueira

Farmacêutica com habilitação em Indústria pela Universidade Federal de Minas Gerais (1999), com experiência de mais de 22 anos em indústria de diagnóstico in vitro/equipamentos médicos, na área de Gestão da Qualidade.

Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-5238-2585>



Jaqueline Teixeira Teles

Nutricionista formada na Universidade Federal de Ouro Preto. Mestre em Cuidado Primário pela Unimontes e medicina pelas Faculdades Funorte.



Juliana Pereira Ramos

Graduada em Letras Português e Espanhol pelas Faculdades Unidas do Norte de Minas– (Funorte).



Lucas Leal Bastos Moraes

Graduando em Medicina da Universidade Estadual de Montes Claros. Membro da Liga Norte-mineira de Ortopedia e Traumatologia e bolsista do programa PROINIC-UNI.

Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-4681-3079>



Luis Felipe Marinho Costa

Graduando em Medicina na Universidade Estadual de Montes Claros.

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9710-3932>



Maria Letícia Rodrigues Maia

Graduanda em Medicina na Universidade Estadual de Montes Claros. Bolsista Fapemig de iniciação científica (2023/2024).

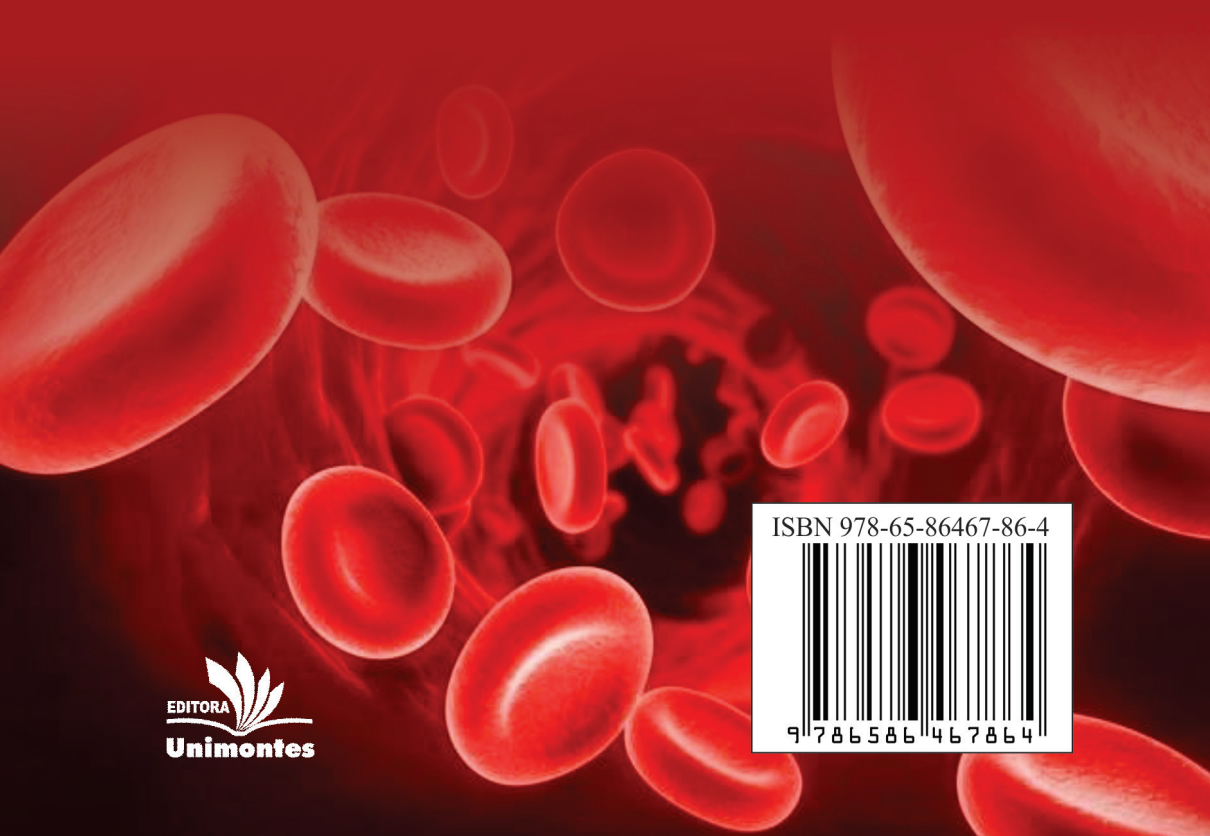
Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-1169-6119>



Marília Fonseca Rocha

Graduada em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Doutora em Ciências da Saúde. Professora de Educação Superior da Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes).

©Editora Unimontes
Campus Universitário Professor Darcy Ribeiro
Montes Claros - Minas Gerais - Brasil
CEP 39401-089 - CAIXA POSTAL 126
www.editora.unimontes.br
editora@unimontes.br



ISBN 978-65-86467-86-4



9 786586 467864