



**FACULDADE DE SINOP
CURSO DE BIOMEDICINA**

RAFAEL DE BARROS TORRES

**A IMPORTÂNCIA DO PERFIL LIPÍDICO NA PREVENÇÃO DE
EVENTOS CARDIOVASCULARES**

**Sinop/MT
2018**

RAFAEL DE BARROS TORRES

**A IMPORTÂNCIA DO PERFIL LIPÍDICO NA PREVENÇÃO DE
EVENTOS CARDIOVASCULARES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Departamento de Biomedicina, da Faculdade de Sinop – FASIPE, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Dr^a Raquel Kummer

**Sinop/MT
2018**

RAFAEL DE BARROS TORRES

**A IMPORTÂNCIA DO PERFIL LIPÍDICO NA PREVENÇÃO DE
EVENTOS CARDIOVASCULARES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina-FASIPE, Faculdade de Sinop, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em __/__/____.

Dr^a Raquel Kummer
Professora Orientadora
Departamento de Biomedicina - FASIPE

Professor (a) Avaliador (a)
Departamento de Biomedicina –FASIPE

Professor (a) Avaliador (a)
Departamento de Biomedicina -FASIPE

Aline Cristina dos Santos Dresch
Coordenadora do Curso de Biomedicina
FASIPE - Faculdade de Sinop

DEDICATÓRIA

Dedico principalmente a Deus, pela força e perseverança, a minha família e a todos que estiveram comigo nesta caminhada.

AGRADECIMENTO

- A todos que de alguma forma também contribuíram para a realização desta pesquisa e fizeram parte da minha formação. Obrigado!

TORRES, Rafael de Barros. **A Importância do Perfil Lipídico na Prevenção de Eventos Cardiovasculares**. 2018. 53 f. Monografia de Conclusão de Curso – FASIPE – Faculdade de Sinop.

RESUMO

Os lipídeos são moléculas orgânicas compostas, principalmente, por hidrogênio, oxigênio e carbono, que desempenham funções essenciais para a manutenção da homeostasia do organismo, como o fornecimento e armazenamento de energia, formação e constituição das membranas celulares, produção de hormônios esteroides, ácidos biliares e vitamina D. São representados pelos ácidos graxos, triglicerídeos, fosfolipídeos e colesterol, transportados na corrente sanguínea pelas lipoproteínas plasmáticas, chamadas de quilomícrons, colesterol LDL, colesterol HDL e colesterol VLDL. Apesar de serem essenciais para o funcionamento adequado do organismo, se tornam prejudiciais à saúde quando ingeridos em excesso através da alimentação, principalmente pela ingestão de “*fast foods*” e alimentos industrializados ricos em gordura hidrogenada, levando ao desenvolvimento de diversas doenças cardiovasculares que são responsáveis por milhares de mortes todos os anos, sendo um grave problema de saúde pública. Assim, se torna importante manter níveis saudáveis de lipídeos no sangue, cujo controle pode ser feito através da dosagem bioquímica de colesterol total, triglicerídeos, colesterol HDL e colesterol LDL. Portanto, este trabalho teve o objetivo de demonstrar a importância da determinação bioquímica do perfil lipídico no diagnóstico e prevenção de eventos cardiovasculares através de uma revisão bibliográfica de abordagem qualitativa. Segundo pesquisas realizadas por vários autores, a determinação do perfil lipídico permite a adoção de medidas adequadas de prevenção e intervenção, além de um melhor prognóstico no diagnóstico precoce de patologias. Conclui-se, portanto, a necessidade de uma melhor conscientização da população a cerca da importância da avaliação laboratorial do perfil lipídico para evitar o desenvolvimento de possíveis doenças cardiovasculares.

Palavras chave: Perfil lipídico; Doenças cardiovasculares; Mortalidade.

TORRES, Rafael de Barros. **The Importance of Lipid Profile on Prevention of Cardiovascular Events**. 2018. 53 p. Course Conclusion Monograph – FASIPE – Faculty of Sinop.

ABSTRACT

Lipids are organic molecules composed primarily of hydrogen, oxygen, and carbon, which play a key role in the maintenance of homeostasis, such as energy supply and storage, formation and constitution of cell membranes, production of steroid hormones, bile acids and vitamin D. They are represented by fatty acids, triglycerides, phospholipids and cholesterol, transported in the bloodstream by plasma lipoproteins called chylomicrons, LDL cholesterol, HDL cholesterol and VLDL cholesterol. Although they are essential for the proper functioning of the body, they become harmful to health when eaten excessively in the diet, mainly by the ingestion of fast foods and industrialized foods rich in hydrogenated fat, leading to the development of several cardiovascular diseases that are responsible for thousands of deaths, being a serious public health problem. It is important to maintain healthy levels of lipids in the blood, which can be controlled through the biochemical measurement of total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol and LDL cholesterol. So, this work aimed to demonstrate the importance of biochemical determination of the lipid profile in the diagnosis and prevention of cardiovascular events through a bibliographical review of a qualitative approach. According to researches carried out by several authors, the determination of the lipid profile allows the adoption of adequate prevention and intervention measures, besides a better prognosis in the early diagnosis of pathologies. Thus, it is concluded the need for a better awareness of the population about the importance of the laboratory evaluation of the lipid profile to avoid the development of cardiovascular diseases.

Keywords: Lipid profile; Cardiovascular diseases; Mortality.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura dos ácidos graxos.....	16
Figura 2 – Estrutura dos triglicerídeos.....	16
Figura 3 – Estrutura dos fosfolípídeos.....	17
Figura 4 – Estrutura do colesterol livre.....	18
Figura 5 – Fontes de colesterol hepático e rotas pelas quais o colesterol deixa o fígado	18
Figura 6 – Visualização microscópica de QM, VLDL, LDL e HDL, respectivamente..	19
Figura 7 – Lipoproteínas do plasma.....	19
Figura 8 – Estrutura de uma lipoproteína.....	20
Figura 9 – Apolipoproteínas e suas funções.....	20
Figura 10 – Processo de formação do quimo.....	24
Figura 11 – Processo de absorção dos lipídeos e formação dos quilomícrons.....	25
Figura 12 – Metabolismo exógeno dos lipídeos.....	26
Figura 13 – Principais etapas envolvidas na biossíntese do colesterol.....	27
Figura 14 – Ciclos de transporte dos lipídeos no plasma.....	28
Figura 15 – Processo de formação da placa aterosclerótica.....	33
Figura 16 – Sequência de formação da placa de ateroma e correlações clínicas.....	34
Figura 17 – Representação de um AVC isquêmico e um AVC hemorrágico.....	37
Figura 18 – Infarto agudo do miocárdio.....	39
Figura 19 – Ação da insulina no organismo e controle da glicemia.....	43
Figura 20 – Disfunções endoteliais causadas pelo DM.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Alimentos com grandes quantidades de colesterol.....	22
Tabela 2 – Medicamentos utilizados para o controle do colesterol no organismo.....	29
Tabela 3 – Classificação das dislipidemias primárias.....	30
Tabela4 –Dislipidemias secundárias e principais alterações das lipoproteínas e lipídeos	31
Tabela 5 – Classificação da pressão arterial em adultos.....	36
Tabela 6 –Valores referenciais e de alvo terapêutico conforme avaliação de risco cardiovascular estimado pelo médico solicitante do perfil lipídico para adultos >20 anos.	45
Tabela7 – Valores referenciais desejáveis de perfil lipídico para crianças e adolescentes	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AGE:** Produtos de Glicação Avançada
- AVC:** Acidente Vascular Cerebral
- BH4:** Tetraidrobiopterina
- CML:** Célula Muscular Lisa
- CO₂:** Dióxido de Carbono
- DIC:** Doença Isquêmica do Coração
- DM:** Diabetes *mellitus*
- EROs:** Espécies Reativas do Oxigênio
- ET-1:** Endotelina
- FCDE:** Fator de Contração Derivado do Endotélio
- FRDE:** Fator de Relaxamento Derivado do Endotélio
- FvW:** Fator de von Willebrand
- HAS:** Hipertensão Arterial Sistêmica
- HDL:** Lipoproteína de Alta Densidade
- IDL:** Lipoproteína de Densidade Intermediária
- LCAT:** Lecitina:colesterol aciltransferase
- LDL:** Lipoproteína de Baixa Densidade
- LPL:** Lipase Lipoprotéica
- Mg/dL:** Miligrama por decilitro
- NF-κB:** Fator nuclear kappa Beta
- NO:** Óxido Nítrico
- O₂^{·-}:** Superóxido
- OMS:** Organização Mundial de Saúde
- ONOO[·]:** Peroxinitrito
- ONS:** Óxido Nítrico Sintetase
- PA:** Pressão Arterial
- PAI-I:** Plasminogênio-1
- PD:** Pressão Arterial Diastólica
- PKC:** Proteína C quinase
- PS:** Pressão Arterial Sistólica
- QM:** Quilomícron
- VLDL:** Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Justificativa.....	12
1.2 Problematização.....	13
1.3 Objetivos.....	13
1.3.1 Objetivo Geral.....	13
1.3.2 Objetivos Específicos.....	14
1.4 Procedimentos Metodológicos.....	14
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1 Introdução aos Lipídeos.....	16
2.1.1 Fontes de Colesterol.....	22
2.2 Digestão, Absorção e Metabolismo Lipídico.....	23
2.3 Patologias Desencadeadas por Alterações no Perfil Lipídico.....	28
2.3.1 Dislipidemias.....	30
2.3.2 Aterosclerose.....	31
2.3.3 Hipertensão Arterial Sistêmica.....	35
2.3.4 Acidente Vascular Cerebral.....	36
2.3.5 Infarto Agudo do Miocárdio.....	38
2.3.6 Pancreatite Aguda.....	40
2.3.7 Diabetes <i>mellitus</i>	41
2.4 Exames Laboratoriais Utilizados na Determinação do Perfil Lipídico.....	44
2.4.1 Dosagem de Colesterol Total.....	46
2.4.2 Dosagem de Colesterol HDL.....	47
2.4.3 Dosagem de Colesterol LDL.....	47
2.4.4 Dosagem de Triglicerídeos.....	48
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	49
REFERÊNCIAS.....	51

1. INTRODUÇÃO

O colesterol é o esteroide mais abundante presente no organismo, sendo uma importante fonte de energia e o principal componente das membranas celulares, além de atuar como precursor dos sais biliares e hormônios esteroides endógenos e realizar o transporte de vitaminas e minerais. Embora seja produzido pelo próprio organismo, também pode ser obtido através da alimentação, sendo seu consumo excessivo extremamente prejudicial para o organismo, uma vez que se deposita nas paredes dos vasos sanguíneos e impede o fluxo adequado do sangue oxigenado pelo organismo, podendo levar a um quadro de hipóxia e até mesmo anóxia tecidual (GALANTE; ARAÚJO, 2012).

O transporte de colesterol no sangue é realizado pela ligação com proteínas, formando complexos denominados lipoproteínas, como os quilomícrons (QM), as lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de alta densidade (HDL), lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). Alterações nessas frações lipídicas, conhecidas como dislipidemias, associada a uma dieta rica em colesterol, são um grande fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como a aterosclerose, que apresentam elevadas taxas de mortalidade e morbidade em todo o mundo (SALAZAR, 2014; NEVES; SEGATTO, 2014; FORNAZARI; SANNAZZARO; SANNAZZARO, 2004).

As dislipidemias causam alterações no metabolismo lipídico que alteram as concentrações de lipoproteínas no sangue, sendo necessária a adoção de um estilo de vida saudável para evitar complicações, além da utilização de medicamentos. Indivíduos portadores de Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) também apresentam maior prevalência de dislipidemias, sendo outro importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares que pode ser evitado por meio da realização de exames laboratoriais, assim como a obesidade (XAVIER, 2013; PEREIRA, 2011).

A determinação do perfil lipídico é realizada pela dosagem bioquímica do colesterol total e suas frações; LDL, HDL e triglicérides, permitindo a identificação de possíveis patologias e seu tratamento adequado (DEVLIN, 2011; AQUINO; PHILIPPI, 2009; MOTTA, 2009). Assim, este trabalho visa demonstrar a importância da realização de exames laboratoriais tanto para diagnóstico quanto prevenção, principalmente quando o indivíduo é portador de um ou mais fatores de risco.

1.1 Justificativa

Embora o colesterol seja um esteroide importante presente no organismo dos seres vivos, desempenhando diversas funções essenciais, seu excesso pode causar diversos problemas de saúde, seja pela sua ingestão elevada ou como consequência de estados patológicos que elevam seus níveis séricos, como as hiperlipidemias (I, IIa, IIb, III, V), a síndrome nefrótica, o diabetes, o hipotireoidismo e a cirrose biliar (OLIVEIRA; OLIVEIRA; RASSI; ALBUQUERQUE, 2007).

O excesso de colesterol no sangue representa o principal fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como aterosclerose, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) e hipertensão arterial. E segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 40% dos brasileiros apresentam colesterol alto (MEN, 2009; BRASIL, 2012).

No entanto existem duas lipoproteínas presentes no sangue que podem ser classificadas como colesterol bom e colesterol ruim. O primeiro é representado pelo HDL, responsável por remover o excesso de colesterol sanguíneo, e o segundo pelo LDL, que transporta o colesterol para as células do organismo. É importante manter níveis elevados de HDL no sangue (BRASIL, 2012).

E antes da fase adulta, o colesterol alto não apresenta sintomas claros, uma vez que não traz problemas imediatos. Sendo assim, tanto para manter as taxas de HDL em níveis adequados quanto para diagnóstico e prevenção do colesterol elevado recomenda-se a realização de exames de sangue, pois quando o diagnóstico laboratorial é realizado precocemente, torna-se possível a realização de estratégias terapêuticas apropriadas, evitando complicações e óbitos (FALUDI et al., 2017). Logo, este trabalho justifica-se em apresentar a importância dos exames laboratoriais para dosagem do colesterol total e suas frações, uma vez que podem auxiliar na diminuição das taxas de mortalidade envolvendo estas alterações bioquímicas (BRASIL, 2012).

1.2 Problematização

As doenças cardiovasculares são as principais responsáveis por milhares de mortes todos os anos em países desenvolvidos. Segundo a OMS, cerca de 17 milhões de pessoas morrem anualmente como consequência de doenças cardiovasculares. No Brasil, são a principal causa do aumento nas despesas com a saúde, com os números de mortes por ano chegando a 300 mil, decorrentes, principalmente, de infartos e derrames, sendo a hipercolesterolemia, ou excesso de colesterol total, o principal fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, podendo ser potencializado pela presença de fatores como obesidade, tabagismo, hipertensão, dieta, fatores hereditários e falta de atividades físicas (BRASIL, 2012; BERGMANN et al., 2011).

Nos Estados Unidos, a maioria das mortes decorrentes de problemas cardiovasculares é causada pela doença isquêmica do coração (DIC), sendo 1/3 dos óbitos no Brasil também causados por DIC, que tem relação direta com o perfil lipídico dos indivíduos, uma vez que quanto maior a colesterolemia, maior a taxa de mortalidade (OLIVEIRA et al., 2007).

A deposição de gordura nas paredes arteriais inicia-se na infância, ou seja, os efeitos consideráveis se apresentam a longo prazo, uma vez que estas alterações persistem na idade adulta e corroboram para o desenvolvimento lento e progressivo das doenças cardiovasculares. Além disso, estudos têm demonstrado que crianças e adolescentes estão ingerindo uma maior quantidade de alimentos ricos em colesterol, justificando a elevada prevalência de hipercolesterolemia nestes dois grupos, sendo necessária uma maior atenção para impedir ou retardar o desenvolvimento de possíveis doenças cardiovasculares no futuro (BRASIL, 2012; BERGMANN et al., 2011).

De acordo com Subieta (2014), a partir dos 20 anos, recomenda-se que o colesterol seja dosado a cada 5 anos para que seja feito o controle e manutenção de níveis saudáveis do mesmo. Com base nesta afirmação, questiona-se: qual a importância da determinação bioquímica do colesterol total e suas frações para o diagnóstico e prevenção de doenças cardiovasculares?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo Geral

Demonstrar a importância da determinação bioquímica do perfil lipídico no diagnóstico e prevenção de eventos cardiovasculares.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Apresentar aspectos sobre o metabolismo lipídico e suas alterações;
- Descrever a fisiopatologia envolvida nas principais doenças cardiovasculares;
- Correlacionar os altos níveis de colesterol total com as doenças cardiovasculares.

1.4 Procedimentos Metodológicos

Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica de abordagem qualitativa. Roman (2012) afirma que a revisão bibliográfica tem o desígnio de reunir e abreviar resultados de pesquisas a respeito de um delimitado assunto ou questão, de maneira, sistemática e ordenada, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento do tema investigado. Já a pesquisa qualitativa visa se aprofundar no tema em estudo, através de dados já publicados e bibliografias específicas (MARCONI; LAKATOS, 2010).

A coleta dos dados será realizada a partir de fontes secundárias, por meio do levantamento de produções científicas brasileiras e estrangeiras, anteriormente publicadas, com informações atualizadas. Valem-se de livros, jornais, revistas, anais, teses e dissertações (GIL, 2010). Os dados serão coletados a partir de materiais dispostos na Biblioteca da Faculdade Fasipe de Sinop - Mato Grosso, bem como em bases de dados científicos reconhecidos pela instituição. Serão utilizados, para as buscas dos artigos, os seguintes descritores e suas combinações: dosagem de colesterol total; dislipidemias; doenças cardiovasculares; fatores de risco; prevenção e controle.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Este capítulo tem como objetivo abordar assuntos de importância tanto para a realização quanto compreensão do estudo, servindo de base para o desenvolvimento do mesmo e agregando conhecimento à população, com considerações gerais acerca do colesterol total e suas frações, incluindo suas fontes, características bioquímicas e características metabólicas, além da correlação com doenças cardiovasculares e exames laboratoriais utilizados na quantificação dos analitos.

2.1 Introdução aos Lipídeos

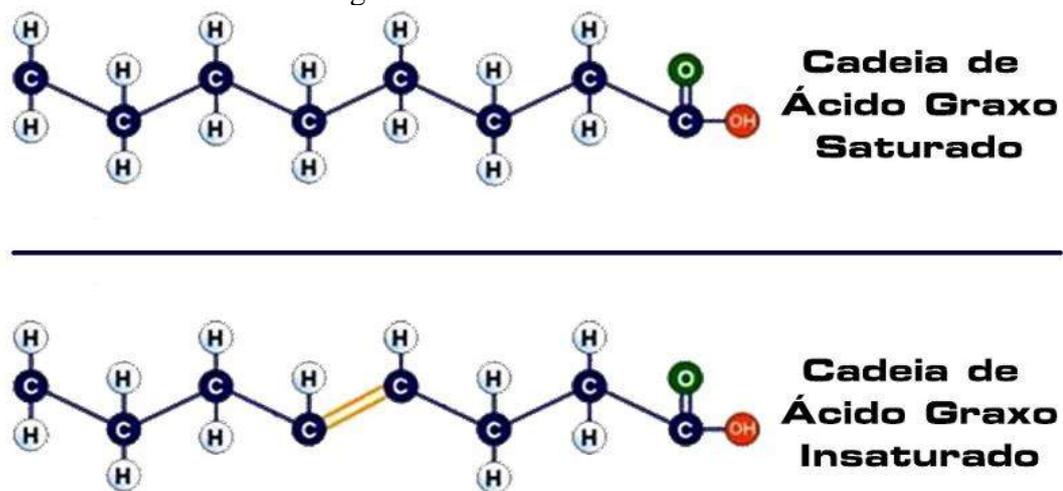
Sendo encontrados, principalmente, no plasma, tecido adiposo e em membranas celulares, os lipídeos são compostos insolúveis em meio aquoso representados pelos ácidos graxos, triglicerídeos, fosfolipídeos e colesterol, gorduras essenciais para o organismo dos seres humanos por exercerem funções importantes para o funcionamento adequado do mesmo, como a formação e constituição de membranas celulares, produção de hormônios esteroides, ácidos biliares e síntese de vitamina D (FREITAS et al., 2013; DOMINICZAK; WALLACE, 2010).

As principais biomoléculas que formam os lipídeos são o hidrogênio, o oxigênio e o carbono, sendo classificados como moléculas simples. Porém, quando apresentam diferentes átomos de outros elementos, como o fósforo, se tornam lipídeos complexos. A hidrólise de moléculas simples e complexas leva a formação de lipídios precursores. Embora sejam insolúveis em água, podem ser solubilizados a partir de compostos orgânicos como acetona, éter, álcool, clorofórmio e benzeno (MOTTA, 2009; ABRAMO, 2007).

Representados pela fórmula RCO_2H , os ácidos graxos (Figura 1) são componentes fundamentais da estrutura da maioria dos lipídios, sendo chamados de ácidos carboxílicos de cadeia curta, média ou longa, dependendo da quantidade de carbonos presentes, e classificados em saturados ou insaturados, com base na presença e quantidade de duplas

ligações entre os átomos de carbono, sendo seu grupamento R a região apolar formada por cadeias carbônicas lineares, e o grupo carboxila a região polar. Os ácidos graxos insaturados podem ser monoinsaturados, quando há apenas uma dupla ligação, ou poli-insaturados, quando apresentam duas ou mais insaturações. São fontes de energia e auxiliam a síntese de prostaglandinas e outros lipídios, porém, podem levar ao desenvolvimento de hipercolesterolemia quando consumidos em excesso, favorecendo o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (NASCIUTTI et al., 2015; SALES, PELUZIO; COSTA, 2003).

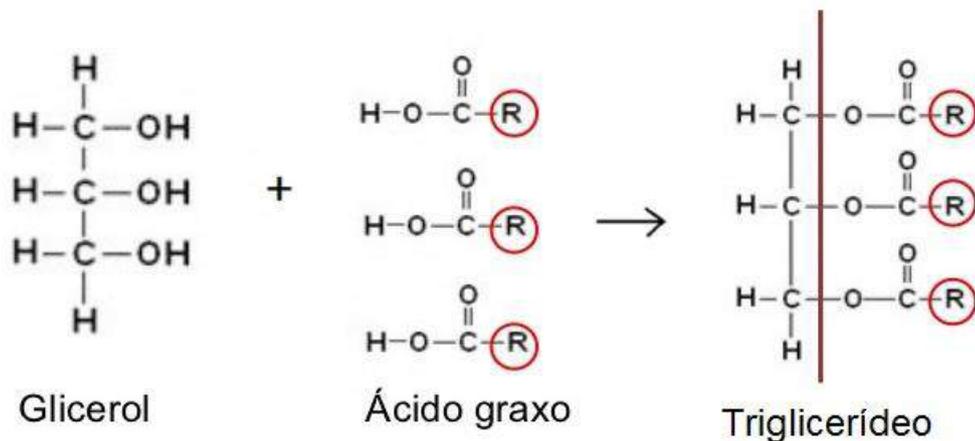
Figura 1 – Estrutura dos ácidos graxos.



Fonte: Bontempo (2016).

Sintetizados no fígado e no intestino, os triglicerídeos são os lipídios mais abundantes do organismo, formados por três cadeias de ácidos graxos e uma molécula de glicerol (Figura 2). São a principal e mais importante forma de armazenamento energético no tecido muscular e adiposo, porém, quando em excesso, constituem um fator de risco independente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (FALUDI et al., 2017; NELSON, COX, 2011).

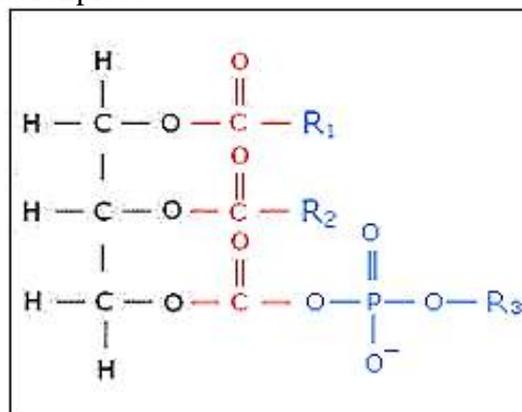
Figura 2 – Estrutura químicas dos triglicerídeos.



Fonte: Kiehl (2013).

Já os fosfolipídeos são responsáveis pela formação da estrutura básica das membranas celulares, tendo os fosfogliceróis como principais constituintes. Eles se arranjam em uma dupla camada lipídica onde a região polar dos ácidos graxos está voltada para o lado externo da célula e a região apolar para o lado interno. A fluidez da membrana depende das ligações entre os ácidos graxos, aumentando com as insaturações e diminuindo com as saturações. Em sua estrutura, ao contrário dos triglicerídeos, um dos grupamentos R é substituído pelo grupo fosfato (Figura 3). Nos ácidos fosfatídicos, principais representantes dos fosfogliceróis, há, ainda, uma junção éster de fosfato formada por etanolamina, colina ou serina (JUN et al., 2016).

Figura 3 – Estrutura dos fosfolipídeos.



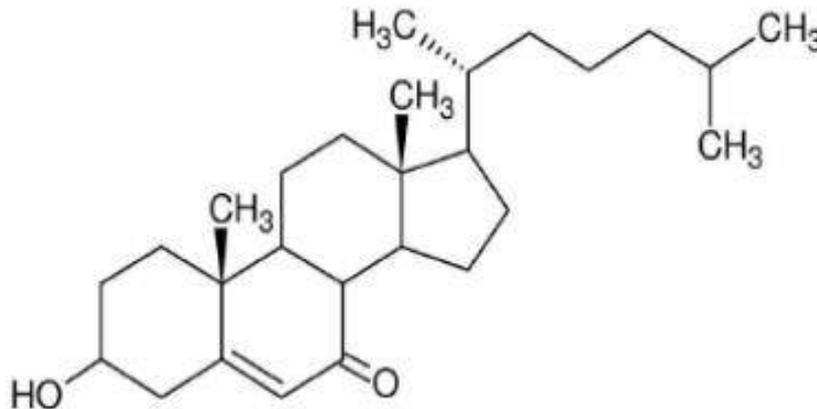
Fonte: Souza e Neves (2004).

Por fim, o colesterol é o esteroide mais abundante do organismo e precursor dos hormônios esteroides, da vitamina D, dos ácidos biliares e exerce influência sobre a fluidez e a ativação de enzimas das membranas celulares, diminuindo a interação entre os fosfolipídeos com ligações saturadas. São formados por moléculas de carbono, hidrogênio e oxigênio,

sendo, por isso, denominados hidratos de carbono (MARZZCO; TORRES, 2010; JUN et al., 2016).

O colesterol livre apresenta 27 átomos de carbono com uma região polar composta por um grupamento hidroxila em C-3 e uma região apolar formada por quatro anéis esteroides e uma cadeia alifática lateral em C-17 (Figura 4). O colesterol livre pode ser excretado pelo intestino sob a forma de sais biliares, auxiliando a digestão dos lipídeos exógenos da dieta, ou junto com a bile para ser excretado por meio das fezes, sendo o restante reabsorvido na circulação sanguínea e encaminhado novamente ao fígado. Tanto o colesterol livre quanto os ésteres de colesterol, que representam a maior parte do colesterol endógeno sintetizado pelo fígado e são mais hidrofóbicos devido à combinação com ácidos graxos de cadeia longa, são transportados pelo organismo ligados a lipoproteínas plasmáticas (MATHEUS, 2013).

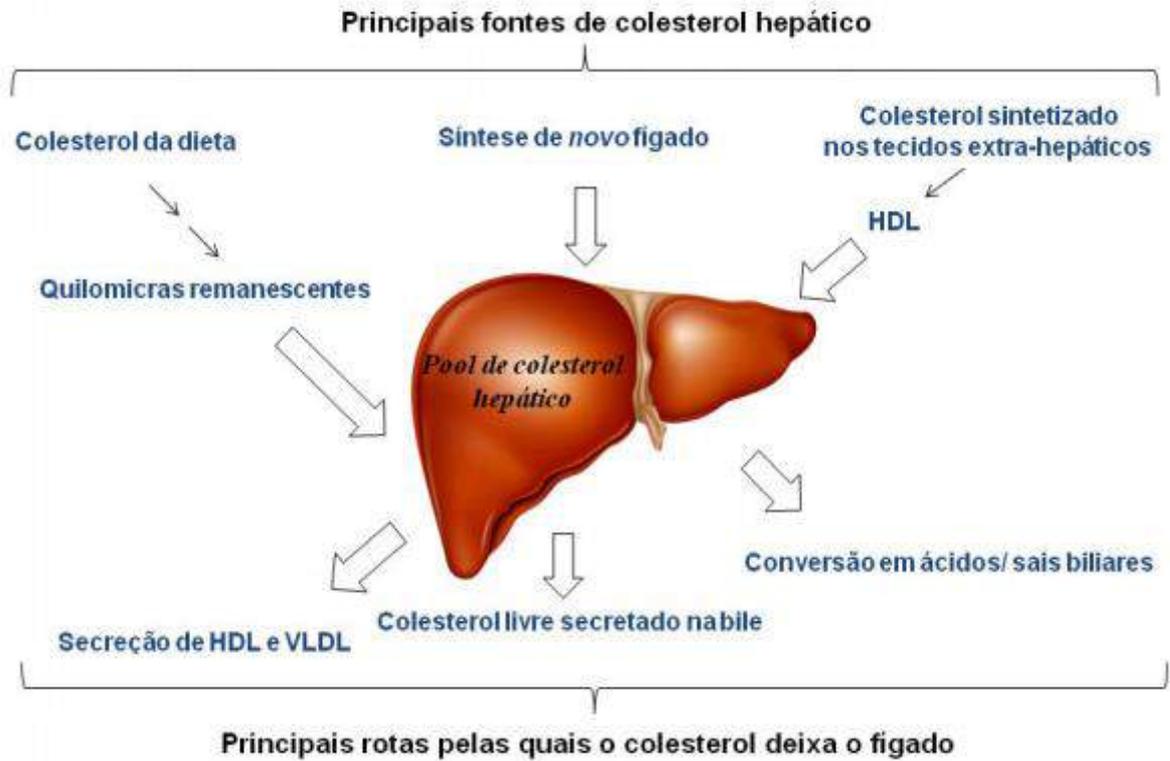
Figura 4 – Estrutura do colesterol livre.



Fonte: Matheus (2013).

Assim como os triglicerídeos, metade do colesterol é sintetizado no fígado e a outra parte no intestino, sendo o restante obtido por meio da dieta. O colesterol apresenta um complexo sistema regulatório onde o fígado é o elemento central, responsável por receber o colesterol proveniente de diversas fontes e eliminá-lo através da bile, como sais biliares ou por meio de lipoproteínas plasmáticas (Figura 5). Estas últimas são responsáveis pelo transporte das moléculas de lipídeos até os tecidos periféricos onde são requisitadas (MOREIRA, 2013).

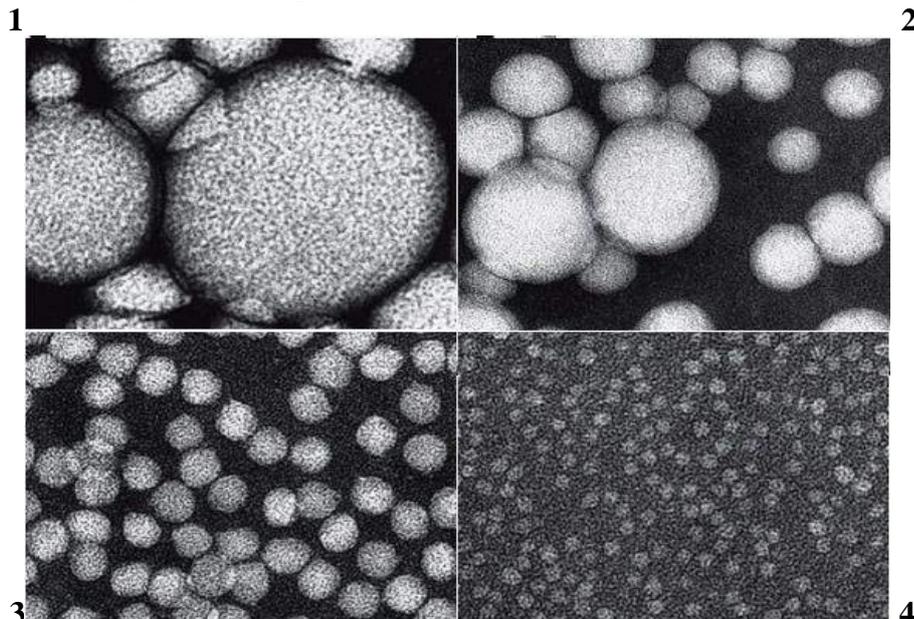
Figura 5 – Fontes do colesterol hepático e rotas pelas quais o colesterol deixa o fígado.



Fonte: Moreira (2013).

As lipoproteínas são partículas constituídas basicamente por moléculas de proteínas e lipídeos, sendo divididas em cinco classes de acordo com uma ordem crescente de densidade: QM 1, VLDL 2, LDL 3 e HDL 4 (Figura 6) (ESTRIDGE; REYNOLDS, 2011).

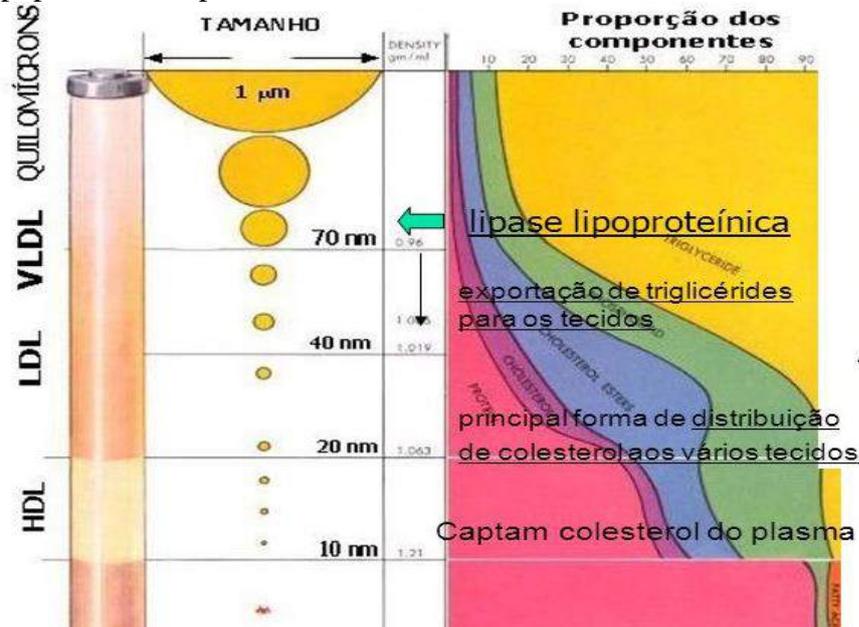
Figura 6 – Visualização microscópica de QM, VLDL, LDL e HDL.



Fonte: Lehninger e Nelson (2008).

Ainda de acordo com o autor citado anteriormente, os quilomícrons as moléculas mais leves e, conseqüentemente, as maiores do plasma, devido à alta proporção de lipídeos e baixa proporção de proteínas, processo que se inverte com o aumento da densidade (Figura 7).

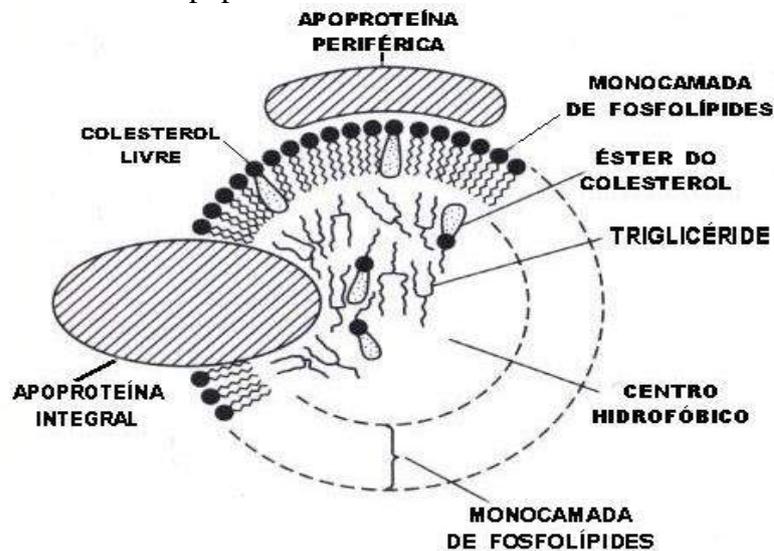
Figura 7 – Lipoproteínas do plasma.



Fonte: Adaptado de Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) (2018).

Externamente, as lipoproteínas plasmáticas são constituídas por uma capa hidrofílica formada por moléculas de proteínas, fosfolípidos e colesterol livre, enquanto internamente seu núcleo hidrofóbico é composto por moléculas de triglicerídeos e colesterol esterificado, ou ésteres de colesterol (Figura 8) (FORNAZARI; SANNAZZARO; SANNAZZARO, 2004).

Figura 8 – Estrutura de uma lipoproteína.



Fonte: Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) (2018).

Conforme o autor citado anteriormente, as proteínas que formam estas moléculas são chamadas de apoproteínas (apo), (Figura 9) sendo responsáveis por diversos aspectos do seu metabolismo, como a montagem da lipoproteína, formação de receptores de membrana que permitem a entrada nas células (como a apo B-48) e a formação de co-fatores enzimáticos.

Figura 9 – Apolipoproteínas e suas funções.

Apolipoproteína	Fonte Principal	Associação com Lipoproteínas	Função
ApoA-I	Intestino e Fígado	HDL, Quilomícrons	Estrutural HDL e Ativa LCAT
ApoA-II	Fígado	HDL, Quilomícrons	Estrutural HDL
ApoA-IV	Intestino	HDL, Quilomícrons	Desconhecida
ApoA-V	Fígado	VLDL, Quilomícrons	Promove a lipólise dos TG pela LPL
Apo(a)	Fígado	Lp(a)	Desconhecido
ApoB-48	Intestino	Quilomícrons	Proteína estrutural
ApoB-100	Fígado	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	Estrutural e ligante do receptor
ApoC-I	Fígado	Quilomícrons, VLDL e HDL	Desconhecida
ApoC-II	Fígado	Quilomícrons, VLDL e HDL	Cofator da LPL
ApoC-III	Fígado	Quilomícrons, VLDL e HDL	Inibe a ligação ao receptor
ApoE	Fígado	RemQuilo, IDL, HDL	Ligante do receptor de LDL
ApoH	Fígado	Quilomícrons, VLDL, LDL, HDL	Glicoproteína I
ApoJ, ApoL e ApoM	Fígado	HDL	Desconhecidas

Fonte: Serrão (2017).

A principal função das lipoproteínas é realizar o transporte de colesterol e dos triglicerídeos tanto de origem endógena, provenientes do fígado, quanto exógena, que chegam até o intestino por meio da alimentação. São transportados até as regiões do organismo onde poderão ser armazenados ou utilizados (SCHIAVO; LUNARDELLI; OLIVEIRA, 2003).

Os quilomícrons, sintetizados no intestino, são compostos por 80-95% de triglicerídeos e o restante por ésteres de colesterol derivados da dieta que devem ser levados até o fígado. Seu estudo metabólico é difícil, visto que sua remoção plasmática é um processo complexo que sofre interferência de muitos fatores em um curto espaço de tempo, além da variação de tamanho e composição decorrentes da quantidade de ácidos graxos da dieta e das proporções de colesterol, triglicerídeos, apo B-48, apo E e apo C, além dos processos de lipólise e transferência de colesterol esterificado da HDL, que influenciam na sua remoção plasmática. Tal como as VLDL, partículas maiores são rapidamente removidas. Partículas menores são pobres em triglicerídeos e ricas em colesterol esterificado, sendo difícil separá-las (FORNAZARI; SANNAZZARO; SANAZZARO, 2004; SILVA, 2007).

As VLDL são produzidas no fígado e são ricas em triglicerídeos, contendo apo B-100, apo C-II e apo E em sua superfície. Realizam o transporte dos lipídeos endógenos,

levando os triglicerídeos até os tecidos periféricos e se transformando em IDL, estágio intermediário da molécula antes de ser convertida em LDL (SALES, PELUZIO; COSTA, 2003; SILVA, 2013).

A LDL, então, é formada a partir do metabolismo intravascular das VLDL, tendo a função de realizar o transporte sanguíneo do colesterol do fígado até os demais órgãos e tecidos periféricos. Conhecida como “colesterol ruim”, é a lipoproteína mais aterogênica do sangue, representando dois terços do colesterol plasmático total. Por outro lado, a HDL, molécula produzida pelo fígado, é conhecida como “bom colesterol”, uma vez que é responsável pelo transporte do excesso de colesterol dos tecidos periféricos de volta para o fígado, em um processo chamado de transporte reverso do colesterol (WALLACH, 2013; MOTTA, 2009).

A LDL é composta principalmente por ésteres de colesterol e apo B-100. Já a HDL, além de ésteres de colesterol, também é formada pelas apoproteínas apo A-I (a principal), apo A-II, apo A-IV, apo Cs, apo E e apo J, além de proteínas essenciais que atuam como cofatores enzimáticos no metabolismo do colesterol (SALES, PELUZIO; COSTA, 2003; SILVA, 2013).

Quando alguma desordem metabólica provoca alterações nas concentrações de lipoproteínas, instala-se um quadro chamado de dislipidemia, um distúrbio que modifica o metabolismo dos lipídeos e eleva seus níveis séricos, sendo um dos fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Além disso, as dislipidemias também comprometem a função das HDL de realizar o transporte reverso do excesso de colesterol dos tecidos de volta para o fígado, pois prejudicam a ação de enzimas e proteínas de transferência responsáveis pelo metabolismo do colesterol, como a lipase hepática (LH) e a proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP) (VALVERDE, 2012; XAVIER et al., 2013).

2.1.1 Fontes de Colesterol

Sendo a maior parte do colesterol sintetizado pelo fígado, seu consumo através da alimentação deve ser moderado, uma vez que o excesso acaba se depositando na parede dos vasos sanguíneos e pode causar a obstrução do fluxo sanguíneo, levando ao desenvolvimento de hipercolesterolemia, uma dislipidemia onde ocorre a elevação da LDL (CARRAGETA, 2013; BERGMANN et al., 2011).

Tabela 1 – Alimentos com grandes quantidades de colesterol.

Alimentos	Quantidade de colesterol em 100g	Energia em 100 g
Caldo de carne	24000 mg	17 calorias
Miols de porco	1900 mg	120 calorias
Gema de ovo de galinha	1500 mg	363 calorias
Rim de boi	440 mg	111 calorias
Ricota	440 mg	179 calorias
Fígado de porco	420 mg	131 calorias
Fígado de vitela	360 mg	127 calorias
Fígado de boi	320 mg	130 calorias
Enchova	315 mg	106 calorias
Carne de boi	289 mg	140 calorias
Caranguejo	270 mg	81 calorias
Manteiga	262 mg	766 calorias
Peixe-rei	254 mg	90 calorias
Peixe cação	250 mg	129 calorias
Banha de porco	243 mg	900 calorias
Carne de porco	198 mg	285 calorias

Fonte: Motta (2009).

Além dos alimentos citados na Tabela 1, compostos por gorduras saturadas, outros alimentos que aumentam os níveis de colesterol e, conseqüentemente, de LDL, incluem o leite e seus derivados, “*fast foods*”, biscoitos, *nuggets*, tortas, bolachas recheadas e demais alimentos industrializados, sendo estes últimos os principais responsáveis pela elevação do colesterol total. Por outro lado, existem certos alimentos que devem ser consumidos regularmente, responsáveis por diminuir as concentrações de LDL e aumentar os níveis de HDL no sangue, tais como: azeite de oliva, óleos de canola, milho, soja, algodão, amendoim, gergelim e girassol, açaí, peixes, alho, cebola, castanha, linhaça, amêndoas e frutas como o abacate, que são alimentos ricos em gorduras mono e poli-insaturadas, ou seja, que apresentam efeitos antiaterogênicos no sangue (NELSON; COX, 2011; MOTTA, 2009; LOTTENBERG, 2009).

Recomenda-se dar preferência por carnes e queijos magros, aves sem pele, preparações que não sejam fritas e alimentos ricos em fibras, que melhoram o trânsito intestinal e reduzem o colesterol sanguíneo, como verduras folhosas, quiabo, berinjela, cenoura crua, vagem, abóbora, laranja, ameixa, tangerina, uva, abacaxi, maçã com casca, grão-de-bico, feijão, lentilha, ervilha, aveia, farelo de trigo e alimentos integrais (BRASIL, 2018).

Contudo, os maus hábitos alimentares têm refletido no aumento do número de casos de indivíduos com problemas cardiovasculares correlacionados à alimentação, principalmente em consequência da obesidade. Esse quadro é agravado na presença de outros fatores de risco, como tabagismo, hipertensão, sedentarismo, diabetes, idade avançada e histórico familiar (OLIVEIRA et., 2010; BERGMANN et al., 2011; ESTRIDGE; REYNOLDS, 2011).

Como consequência do estilo de vida que a sociedade contemporânea adotou, os “*fast foods*” e os alimentos industrializados são os mais consumidos, sendo estes últimos ricos em gordura hidrogenada, ou gordura *trans*, utilizada para realçar o sabor dos alimentos e aumentar seu tempo de conservação e consistência. Porém, a gordura *trans* está intimamente ligada à elevação do colesterol sanguíneo, sendo uma questão tão problemática que, em 2003, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) lançou uma portaria onde as indústrias alimentícias são obrigadas a declarar no rótulo dos alimentos o conteúdo de gordura *trans*. Para evitar as doenças cardiovasculares, é preciso adotar uma alimentação mais saudável, rica em vegetais, soja, grãos integrais e frutas, com o mínimo possível de gorduras saturadas (MEN, 2009).

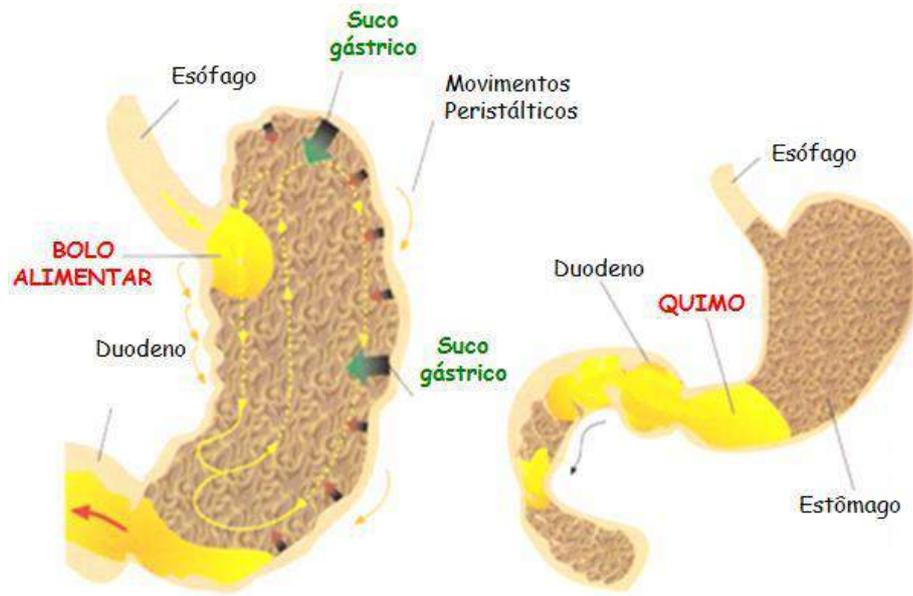
2.2 Digestão, Absorção e Metabolismo Lipídico

Os lipídeos podem ser sintetizados a partir de duas vias: a endógena, onde os lipídeos sintetizados no fígado são transportados através das VLDL também sintetizadas neste órgão; e a exógena, onde o transporte lipídico inicia-se no intestino delgado com a formação dos QM (SILVA, 2013).

Pela via exógena, após a ingestão, os lipídeos estimulam as glândulas serosas da língua a secretarem a lipase lingual, uma enzima que promove a hidrólise dos lipídeos de cadeia curta e, juntamente com os movimentos mastigatórios, auxiliam a quebra e deglutição dos alimentos (FAY; KUSSMANN, 2010). No estômago, o alimento é misturado com as secreções gástricas e homogeneizado por agitação. As secreções gástricas contêm, entre outras substâncias, ácido clorídrico e lipase gástrica, que, associados à lipase lingual deglutida junto com o alimento, promovem a hidrólise dos lipídeos, liberando ácidos graxos e

diglicerídeos. Essa emulsificação aumenta a área de superfície e facilita a ação enzimática, além de formar o quimo, que é drenado lentamente no intestino delgado (Figura 10) (COSTANZO, 2014; MAHAN; ESCOTT-STUMP; RAYMOND, 2012; MOREIRA; CURI; MANCINI-FILHO, 2002).

Figura 10 – Processo de formação do quimo.



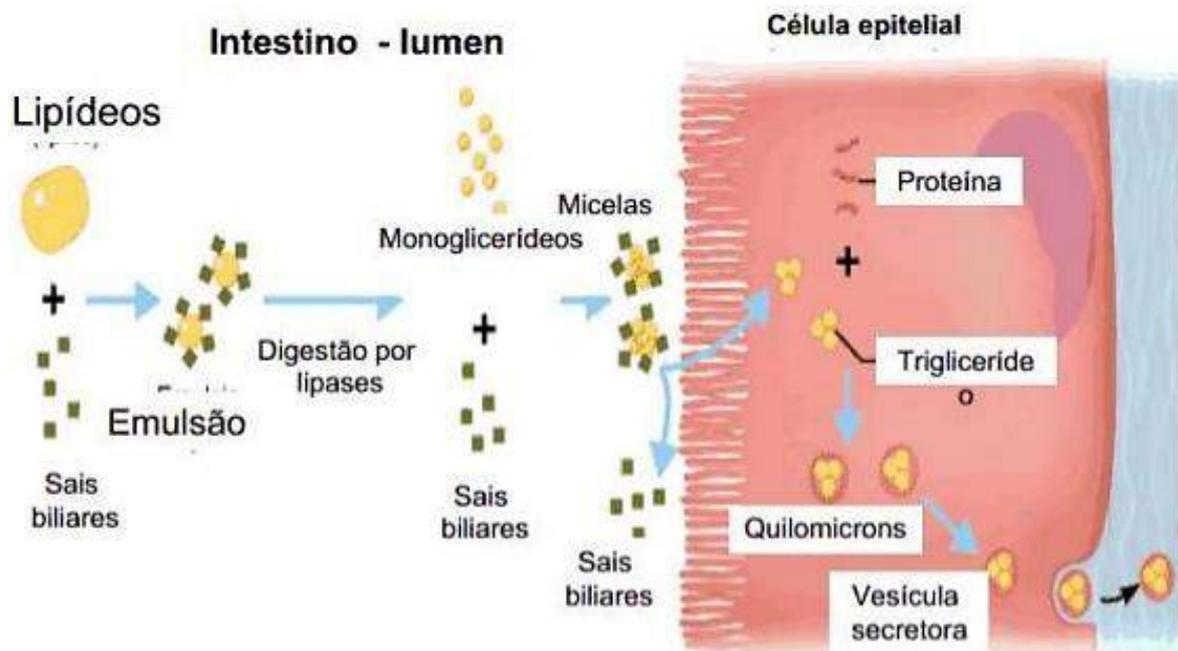
Fonte: Gomes e Martins (2018).

No duodeno, porção inicial do intestino delgado, os lipídeos sofrem a ação das enzimas pancreáticas presentes na bile, liberada após o estímulo da colecistocinina pela acidez do quimo. Os sais biliares promovem a emulsificação dos lipídeos e aumentam sua área de superfície para facilitar a ação enzimática, onde as lipases pancreáticas promovem a quebra dos triglicerídeos em monoglicerídeos, diglicerídeos e ácidos graxos livres. A emulsificação também leva a formação de micelas mistas, porém, como apenas o colesterol livre consegue ser incorporado, os ésteres de colesterol também sofrem a ação da enzima hidrolase, sendo convertidos em colesterol não esterificado. Por fim, as micelas mistas formadas são absorvidas pelos enterócitos (MATHEUS, 2013; NELSON; COX, 2011; FALUDI et al., 2017).

No interior dos enterócitos, os lipídios liberados pelas micelas mistas, que não penetram nas células e retornam para o fígado pela circulação êntero-hepática, são transportados até o retículo endoplasmático liso para serem re-esterificados com os ácidos graxos livres, formando, novamente, triglicerídeos, ésteres de colesterol e fosfolipídeos, que

se ligam com as proteínas específicas do aparelho de Golgi (principalmente a apo B-48) para formar os quilomícrons. Em seguida, são exocitados pela membrana basolateral e penetram nos capilares linfáticos, sendo transportados até o ducto torácico e adentrando a corrente sanguínea através da veia subclávia (Figura 11) (COSTANZO, 2014; HAMMER; MCPHEE, 2016).

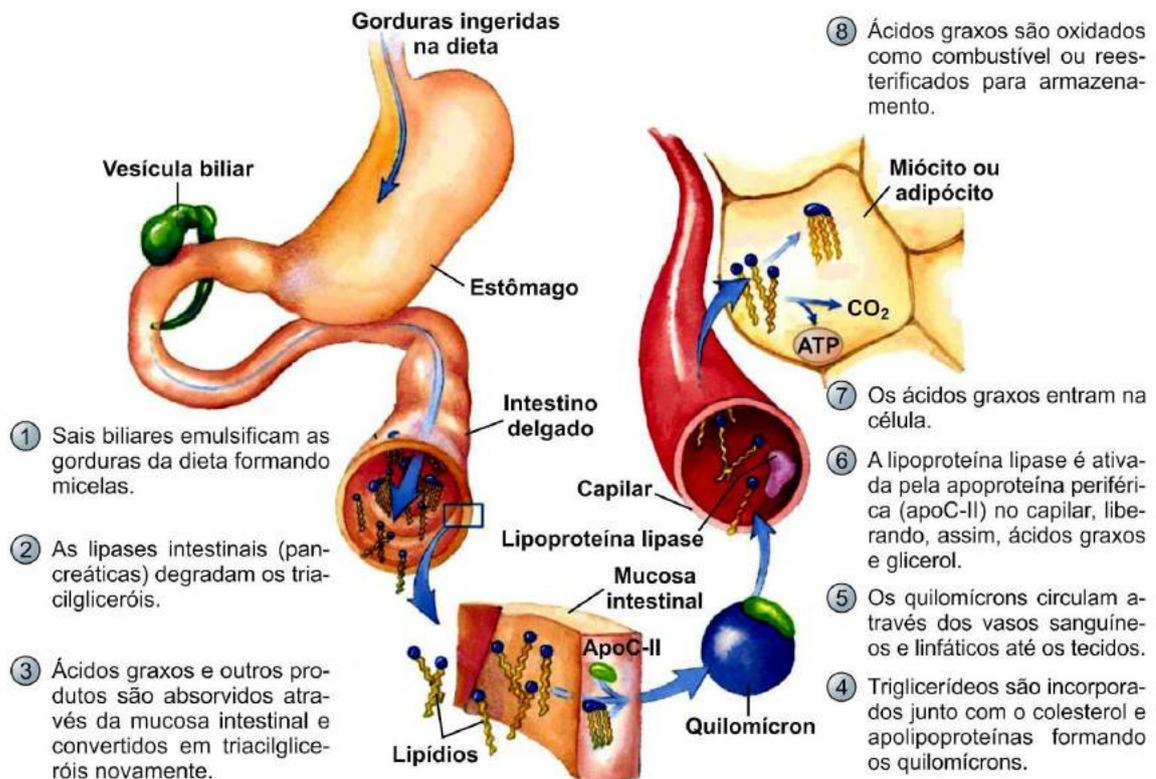
Figura 11 – Processo de absorção dos lipídeos e formação dos quilomícrons.



Fonte: Moura (2015).

Na corrente sanguínea, os quilomícrons recebem apo C e apo E por transferência da HDL e seus triglicerídeos sofrem hidrólise pela ação da enzima lipase lipoprotéica (LPL), que está presente na superfície do endotélio de capilares presentes nos músculos e no tecido adiposo, sendo ativa pela presença de apo C-II na superfície do quilomícron. Ocorre também a liberação de glicerol e ácidos graxos, que podem ser capturados por adipócitos e células musculares para exercerem suas funções ou serem armazenados (Figura 12). A hidrólise dos triglicerídeos leva a redução dos quilomícrons, que passam a ser chamados de remanescentes, até que ocorra a interrupção do processo por inacessibilidade ao sítio ativo da enzima LPL. Em seguida, os remanescentes de quilomícrons são retirados da circulação sanguínea pelo fígado através de receptores da apo E, sendo partículas ricas em fosfolipídeos e colesterol livre, onde este último pode entrar em rotas metabólicas novamente, sendo secretado na bile ou convertido em sais biliares, por exemplo (SALES, PELUZIO; COSTA, 2003; SILVA, 2013; FALUDI et al., 2017; KAHN et al., 2009).

Figura 12 – Metabolismo exógeno dos lipídeos.



Fonte: Universidade Estadual de São Paulo (UNESP), 2013.

Na via endógena, ou hepática, o metabolismo lipídico inicia-se com a secreção de VLDL pelo fígado, lipoproteína responsável pelo transporte de triglicerídeos para os tecidos. Durante seu percurso na corrente sanguínea, assim como ocorre nos quilomícrons, os triglicerídeos vão sendo hidrolisados por ação da LPL ativada pela apo C-II, levando a liberação de ácidos graxos livres para os adipócitos e tecidos musculares. Assim, a depleção progressiva dos triglicerídios das VLDL faz com que estas lipoproteínas também se tornem remanescentes e uma parte seja removida pelo fígado, enquanto a outra parte, convertida em IDL, rapidamente sofre a ação da lipase hepática e se transforma em LDL (KATZUNG; TREVOR, 2017).

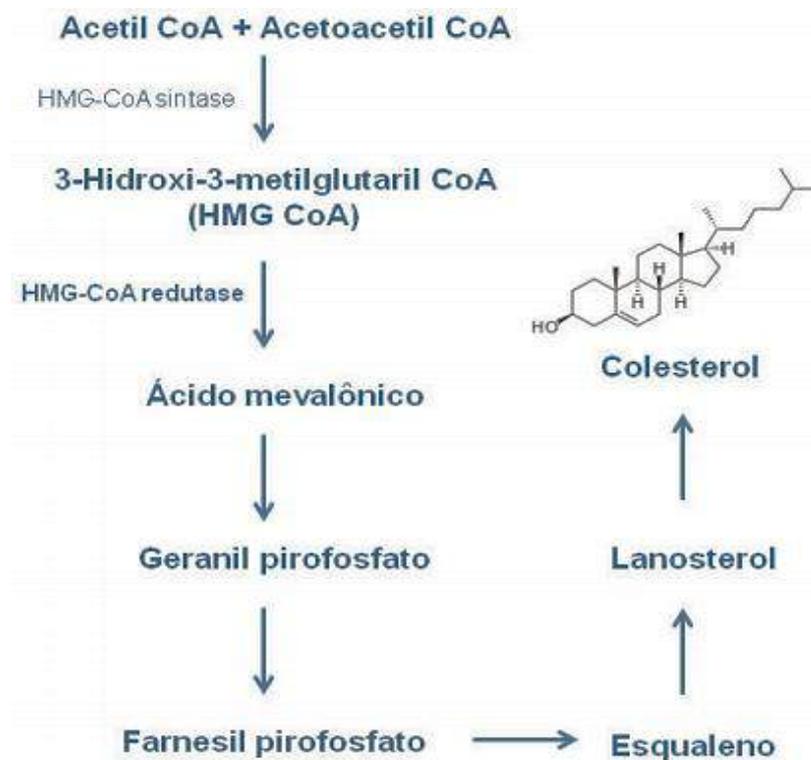
As LDL, lipoproteínas ricas em colesterol, podem ser retiradas da circulação pelas células hepáticas ou periféricas através de receptores específicos chamados de Receptores de LDL (*LDLR*), cuja expressão é responsável pelo nível de colesterol sanguíneo. A liberação de colesterol no interior destas células pode ter o efeito de inibir a sua síntese endógena; ativar a enzima Acil-CoA:Coolesterolil Aciltransferase (ACAT), responsável pela esterificação e depósito do colesterol; ou reduzir a expressão dos seus receptores de membrana para

aumentar os níveis plasmáticos de LDL (SALES, PELUZIO; COSTA, 2003; FALUDI et al., 2017).

Ainda sobre as LDL, os ésteres de colesterol hidrolisados podem ser utilizados na síntese de membranas celulares a partir da produção de colesterol livre, que também pode ser sintetizado pelas células utilizando a via de formação do ácido mevalônico pela enzima HMG-CoA redutase. Esta enzima, porém, tem sua produção regulada pela concentração de colesterol no interior da célula, assim como os receptores de LDL (KATZUNG; TREVOR, 2017).

A síntese endógena de colesterol é um processo complexo que envolve cerca de trinta reações enzimáticas que ocorrem no citoplasma das células, começando pela hidrólise da acetilcoenzima A (Acetil-CoA) para a síntese de mevalonato, cuja perda de dióxido de carbono (CO₂) leva a formação de unidades isoprenoides utilizadas para a formação do esqualeno, e terminando com a formação do lanosterol, molécula utilizada para a formação do colesterol (Figura 13) (MOREIRA, 2013).

Figura 13 – Principais etapas envolvidas na biossíntese do colesterol.



Fonte: Moreira (2013).

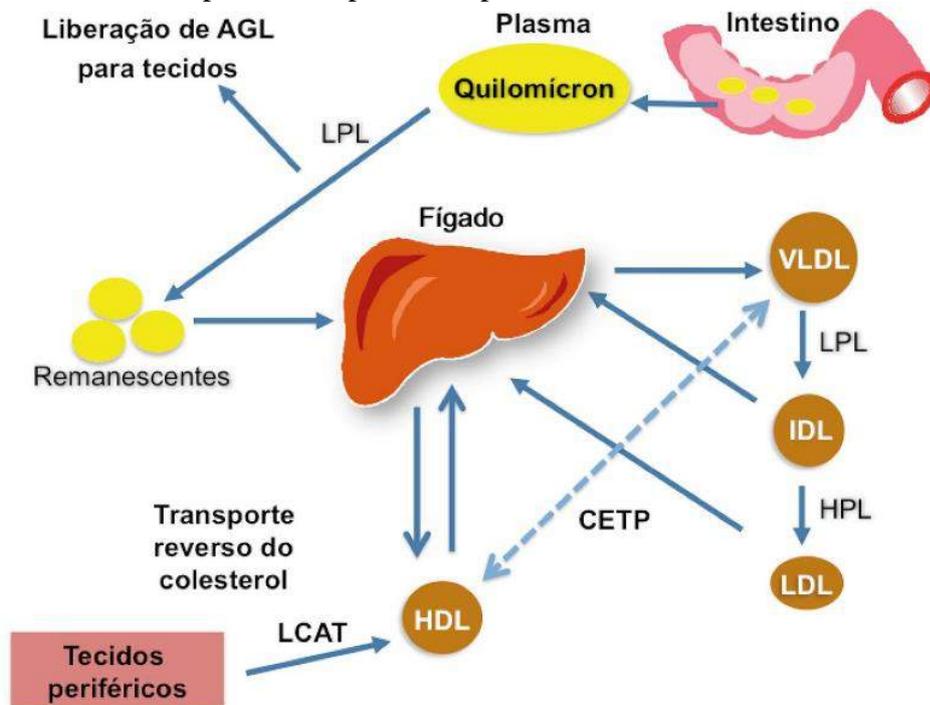
As HDL são sintetizadas no fígado e no intestino, adquirindo lipídeos a partir de trocas com os quilomícrons e moléculas de VLDL. Ainda, retiram colesterol dos tecidos

periféricos, mantendo a homeostasia das células. O transporte do colesterol recebido das membranas celulares é realizado pelo complexo *ATP-Binding Cassette A1*, que facilita a sua remoção das células, podendo, ainda, ser exportado dos macrófagos para partículas maiores de HDL. Seu conteúdo de colesterol livre é esterificado pela lecitina:colesterol aciltransferase (LCAT), podendo ser transportado até o fígado pelo receptor SR-BI, em um processo chamado de transporte reverso do colesterol (KATZUNG; TREVOR, 2017; FALUDI et al., 2017).

O transporte reverso do colesterol é realizado através da remoção do colesterol das células periféricas por meio de receptores específicos e sua esterificação pela enzima LCAT, seguida pela transferência do colesterol para as lipoproteínas com apo B em sua estrutura e remodelagem da molécula de HDL, que é absorvida pelo fígado. Esse processo promove a excreção do colesterol e impede seu acúmulo nas paredes arteriais, estando intimamente ligado à prevenção da aterosclerose e doenças cardiovasculares (SALES, PELUZIO; COSTA, 2003).

Por fim, na Figura 14 estão representados tanto os ciclos endógenos quanto exógenos do colesterol dos quais as lipoproteínas participam, incluindo o transporte reverso do colesterol.

Figura 14 – Ciclos de transporte dos lipídeos no plasma.



Fonte: Faludi et al. (2017).

2.3 Patologias Desencadeadas por Alterações no Perfil Lipídico

As doenças cardiovasculares, que afetam o coração ou os vasos sanguíneos e prejudicam a circulação, apresentam uma elevada taxa de incidência e são a principal causa de morte entre os adultos em vários países, constituindo as manifestações clínicas da aterosclerose. Existem vários fatores de risco que podem levar ao desenvolvimento de cardiopatias, sendo imprescindível o conhecimento destes para que as intervenções possam ser realizadas na prevenção primária e secundária (BERGMANN et al., 2011; SILVA, 2013).

A maioria dos indivíduos apresenta uma dieta rica em calorias e pobre em nutrientes, que associada ao excesso de gorduras saturadas, pode levar ao desenvolvimento de várias doenças cardiovasculares, como dislipidemias, aterosclerose, diabetes, hipertensão e até acidentes vasculares cerebrais (AVCs), como consequência do aumento nas taxas de LDL, o colesterol “ruim”. Porém, todas estas doenças poderiam ser evitadas com o consumo de legumes, frutas e verduras contendo antioxidantes, fibras, vitaminas, ácido fólico, flavonoides e outras substâncias que ajudam a prevenir as doenças cardiovasculares (MEN, 2009).

Além de diminuir o consumo de alimentos ricos em gordura, existem outras medidas que também devem ser levadas em consideração para reduzir os níveis de colesterol. A prática regular atividade física, além de aumentar os níveis de HDL, também ajuda no controle da diabetes, do peso e da pressão arterial, fatores de risco para as cardiopatias. Parar de fumar também faz com que os níveis de HDL, antes reduzidos, voltem a subir. Por fim, existem medicamentos específicos prescritos pelos médicos para diminuir os níveis de colesterol (Tabela 2), que devem ser associados a um estilo de vida saudável (CARRAGETA, 2013).

Tabela 2 – Medicamentos utilizados para o controle do colesterol no organismo.

Medicamentos	Funções
Estatinas	Inibição da enzima que regula a produção de colesterol, reduzindo os níveis de LDL, redução moderada dos triglicerídeos e elevação das HDL.
Niacina	Elevação das HDL e diminuição dos níveis de LDL.
Fibratos	Redução dos triglicerídeos e elevação das HDL. Baixa redução de LDL.
Resinas	Redução de LDL. Se ligam aos ácidos biliares ricos em colesterol no intestino, fazendo com que sejam eliminados nas fezes.
Esteróis vegetais	Inibição da absorção de colesterol pelo intestino.

Ezetimiba Redução na absorção intestinal de colesterol, reduzindo as LDL.

Fonte: Carregeta (2013).

Outra possibilidade, além dos medicamentos industrializados, é a utilização de produtos mais naturais, como plantas medicinais e fitorepápicos elaborados a partir dos princípios ativos destas plantas, que apresentam eficácia no controle do colesterol e, conseqüentemente, na prevenção de doenças cardiovasculares, como o alho, a colônia, a cúrcuma e a alcachofra, desde que feita com orientação médica adequada (GELATTI, 2015)

2.3.1 Dislipidemias

Os distúrbios das lipoproteínas, conhecidos como dislipidemias, são detectados no soro após um jejum de 8 horas, a partir de exames laboratoriais que determinam o perfil lipídico, onde o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares está diretamente relacionado com a elevação de lipoproteínas aterogênicas e inversamente ligado aos níveis de HDL. Porém, é necessário que seja feita a identificação das lipoproteínas envolvidas nesses distúrbios para que seja realizada a diferenciação dos mesmos (KATZUNG; TREVOR, 2017).

As dislipidemias podem ser classificadas como primárias (Tabela 3), de origem genética; ou secundárias (Tabela 4), decorrentes da utilização de medicamentos ou causadas por outras doenças, sendo imprescindível excluir qualquer hipótese de patologia subjacente no diagnóstico destes distúrbios, como hipotireoidismo, diabetes, obesidade, síndrome de Cushing, anorexia nervosa, gota, alcoolismo, doenças hepáticas e tabagismo (FERNANDES, 2011).

Tabela 3 – Classificação das dislipidemias primárias.

Fenótipo lipídico	Lipoproteínas elevadas
Hipercolesterolemia isolada	
Hipercolesterolemia familiar	LDL
Déficit familiar de apo B-100	
Hipercolesterolemia poligênica	
Hipertrigliceridemia isolada	
Hipertrigliceridemia familiar	VLDL
Deficiência familiar de lipoproteinolipase	Quilomícrons
Deficiência familiar de apo C-II	Quilomícrons

Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia		
Hiperlipidemia familiar combinada		VLDL, LDL
Disbetalipoproteinemia		VLDL, IDL
Hipoalfalipoproteinemia familiar		Redução de apo A-1

Fonte: Adaptado de Fernandes (2011).

Tabela 4 – Dislipidemias secundárias e principais alterações das lipoproteínas e lipídeos.

Patologia	Lipoproteína elevada	Lipídeos elevados
Diabetes Mellitus	VLDL; QM+VLDL	Triglicerídeos; triglicerídeos+colesterol
Hipotireoidismo	LDL; raramente remanescentes	Colesterol; raramente triglicerídeos+colesterol
Síndrome de Cushing	LDL; VLDL+LDL	Colesterol; triglicerídeos+colesterol
Síndrome nefrótica	LDL; VLDL+LDL	Colesterol; colesterol+triglicerídeos
Insuficiência renal	VLDL	Triglicerídeos
Hepatite	VLDL	Triglicerídeos
Alcoolismo	VLDL; raramente QM+VLDL	Triglicerídeos; triglicerídeos+colesterol

Fonte: Adaptado de Fernandes (2011).

A hipercolesterolemia é causada por doenças monogênicas ou poligênicas que causam mutações nos genes do LDLR e da apo B-100, deformando tanto a estrutura quanto a função dos seus receptores, como ocorre na Hipercolesterolemia Familiar, e dificultando o acoplamento da LDL nas membranas celulares, que pode ser causado pela ausência ou insuficiência de apo B-100. Já na hipertrigliceridemia, ocorre a redução da hidrólise de triglicerídeos pela LPL ou uma elevação na síntese de VLDL, sendo causada por variações genéticas nas enzimas ou apoproteínas relacionadas à VLDL e aos QM (FALUDI et al., 2017).

As principais sequelas clínicas causadas pelas dislipidemias são a pancreatite aguda e a aterosclerose, devendo ser adotado um estilo de vida saudável e, quando necessário, deve

ser realizado o controle medicamentoso destes distúrbios para reduzir os lipídeos plasmáticos evitando assim o desenvolvimento dessas patologias (KATZUNG; TREVOR, 2017).

2.3.2 Aterosclerose

A aterosclerose, uma doença inflamatória crônica que pode ter múltiplas causas, se desenvolve quando o metabolismo do colesterol ou o seu transporte são prejudicados, havendo depósito, oxidação e modificação da estrutura das lipoproteínas na camada íntima das artérias. As células endoteliais deixam de reconhecer essas lipoproteínas, levando a ativação do sistema imunológico. Com o tempo, o diâmetro desses vasos começa a reduzir e a dificultar a circulação sanguínea, causando o endurecimento das paredes arteriais por perda de elasticidade, processo que pode levar ao desenvolvimento de hipertensão arterial a causar a obstrução dos vasos devido à formação da placa aterosclerótica, ou placa lipídica, em resposta à agressão do endotélio (FORNAZARI; SANNAZZARO; SANNAZZARO, 2004; FALUDI et al., 2017).

O transporte dos lipídeos na circulação é realizado pelas LDL, VLDL, IDL e pelos quilomícrons remanescentes. Qualquer uma destas células pode penetrar na camada íntima da parede das artérias e desencadear reações celulares específicas que levam à disfunção endotelial e ao processo inflamatório (KATZUNG; TREVOR, 2017; FAVARATO; LUZ, 2003).

A expressão “disfunção endotelial” diz respeito ao desequilíbrio entre substâncias vasoativas chamadas de fator de relaxamento derivado do endotélio (FRDE) e fator de contração derivado do endotélio (FCDE) que controlam o tônus vascular, a agregação plaquetária, a coagulação e a fibrinólise, levando, por exemplo, a uma redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), que mantém a vasodilatação dos vasos sanguíneos. Além da aterosclerose, esse quadro também pode ser causado por doenças como hipercolesterolemia, diabetes e hipertensão (KRUGER et al., 2015).

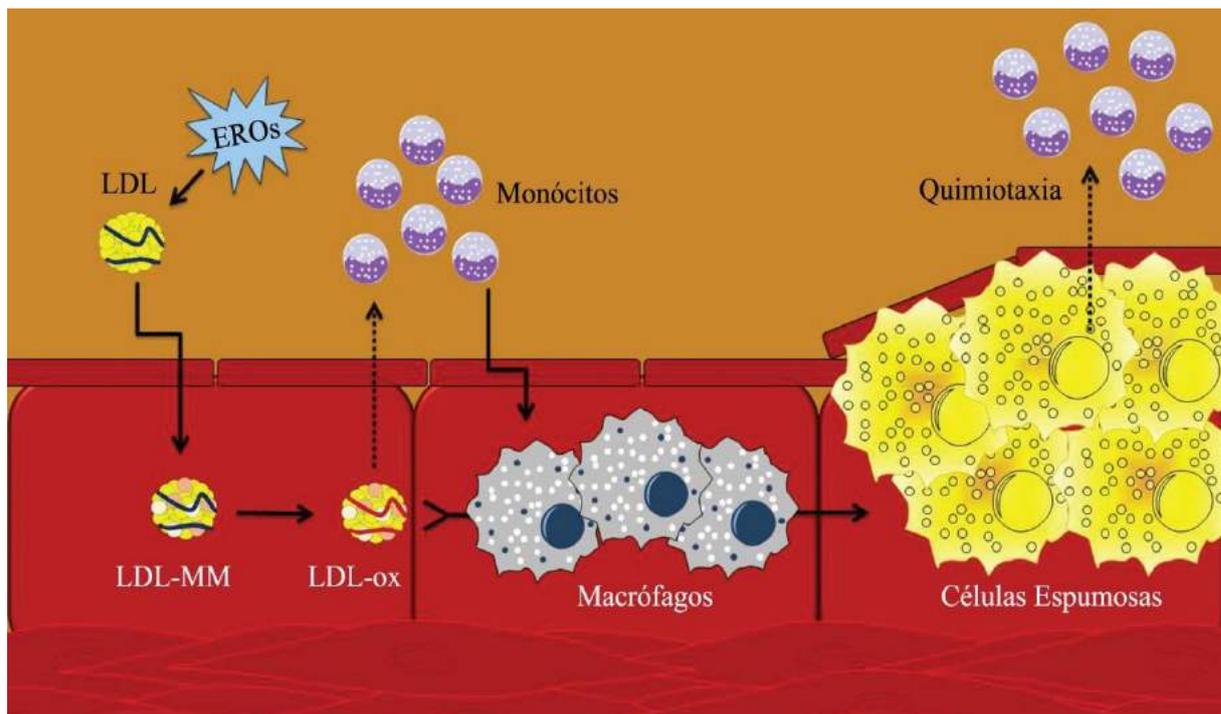
Resultante da lesão inicial ao endotélio, então, esse desequilíbrio ocupa um papel central no processo fisiopatológico da aterosclerose, liberando citocinas e outras substâncias que aumentam as lesões vasculares. Normalmente, as células endoteliais realizam um processo chamado de fibrinólise para remover os coágulos sanguíneos e impedir a obstrução dos vasos, porém, os mediadores inflamatórios liberados em distúrbios envolvendo os lipídeos fazem com que as células ativadas expressem moléculas de adesão responsáveis por ativar o sistema imunológico, assim como ocorre em determinadas infecções e com

indivíduos hipertensos, obesos, que utilizam tabaco ou que são diabéticos (AZEVEDO; VICTOR; OLIVEIRA, 2010).

O processo aterosclerótico começa quando há acúmulo das lipoproteínas que transportam os lipídeos na camada íntima das artérias, sendo que quanto maior a concentração destas no sangue, maior o acúmulo. Com o influxo de lipídeos nas células endoteliais, há um aumento da oxidação lipídica (β -oxidação) e na formação de metabólitos chamados de espécies reativas do oxigênio (EROs), como os radicais superóxidos (O_2^-), que interagem com o NO, reduzindo sua biodisponibilidade, e formam peroxinitrito ($ONOO^-$), um potente agente oxidativo. Os componentes lipídicos reagem com os EROs e produzem inúmeros produtos oxidativos de lipídeos (SALES; PELUZIO; COSTA, 2003; KRUGER et al., 2015).

As partículas de LDL oxidadas fazem com que moléculas de adesão leucocitária sejam expressas na superfície do endotélio e ativem os monócitos por quimiotaxia, que se diferenciam em macrófagos no espaço subendotelial e começam a fagocitar as LDL oxidadas, passando a ser chamados de células espumosas e dando origem as estrias gordurosas. A placa aterosclerótica continua progredindo por meio de citocinas que aumentam a inflamação e enzimas proteolíticas responsáveis pela degradação do colágeno e de outros componentes do tecido (Figura 15). Os linfócitos T também se diferenciam e participam desse processo, liberando mais citocinas que atuam no processo inflamatório (FALUDI et al., 2017).

Figura 15 – Processo de formação da placa aterosclerótica.



Fonte: Kruger et al. (2015).

Com a progressão da lesão, o acúmulo de lipídeos e a secreção de fatores de crescimento e citocinas, as células musculares lisas (CML) migram da túnica média para a camada íntima e passam a produzir uma matriz extracelular composta, principalmente, por fibras de colágeno, sendo responsável pelo desenvolvimento da capa fibrosa de ateroma. Com a progressão da lesão, ocorre a formação da placa fibrosa, que apresenta espessura variada e é composta por células musculares lisas e tecido conjuntivo denso constituído por colágeno, fibras elásticas e proteoglicanas. Já a lesão avançada se desenvolve de acordo com a migração e multiplicação das células musculares lisas na camada íntima, podendo ocluir lentamente os vasos sanguíneos (SALES; PELUZIO; COSTA, 2003; KATZUNG; TREVOR, 2017).

Quando totalmente desenvolvida (Figura 16), a placa aterosclerótica é composta por elementos celulares, matriz extracelular e um núcleo lipídico constituído por células mortas. Estas placas podem ser estáveis, com predomínio de colágeno, escassez de células inflamatórias e um núcleo menor, ou instáveis, quando a lesão evolui para um quadro complicado de intensa atividade inflamatória e proteolítica com uma capa fibrosa tênue que pode se romper a qualquer momento e liberar seu conteúdo lipídico altamente trombogênico capaz de obstruir o vaso, sendo a principal manifestação clínica da aterosclerose (FALUDI et al., 2017).

Figura 16 - Sequência de formação da placa de ateroma e correlações clínicas.

Nomenclatura e Principal Histologia	Principal Mecanismo de Crescimento	Correlação Clínica
Lesão tipo I (inicial) Macrófagos isolados Células espumosas		
Lesão tipo II (estrias gordurosas) Acúmulo de lipídeos no espaço intracelular		Ausência de sintomas
Lesão tipo III (intermediária) Lesões tipo II modificadas com pequenos reservatórios de lipídeos no extracelular	Crescimento principalmente à custa de acúmulo de lipídeos	
Lesão tipo IV (ateroma) Lesões tipo II modificadas com núcleo de lipídeos no extracelular		Período clinicamente silencioso ou com início dos sintomas
Lesão tipo V (fibroateroma) Núcleo(s) lipídico(s) e capa fibrosa ou calcificação ou fibrose	Aumento acelerado de células musculares lisas e de colágeno	
Lesão tipo VI (complicadas). Defeitos na superfície, hematoma/hemorragia e trombose	Trombose, hematoma	

Fonte: Azevedo, Victor e Oliveira (2010).

Além dos trombos, responsáveis pelo infarto do miocárdio e pelos AVCs, outras complicações da aterosclerose incluem a calcificação da lesão, tornando os vasos sanguíneos mais rígidos; maior fragilidade da placa fibrosa ou hemorragias no seu interior, estreitando ainda mais o lúmen arterial; e o endurecimento dos vasos (SALES; PELUZIO; COSTA, 2003).

Embora as placas ateroscleróticas possam regredir com o tratamento medicamentoso da hiperlipidemia, a diminuição dos eventos coronarianos agudos tem sido atribuída, principalmente, à redução da atividade dos macrófagos. Os efeitos antiaterogênicos da HDL também devem ser levados em consideração, assim, baixos níveis dessa lipoproteína devem ser alvo de intervenção, assim como o tabagismo e o diabetes, fatores de risco que estimulam o estresse oxidativo e, conseqüentemente, a trombogênese (KATZUNG; TREVOR, 2017).

2.3.3 Hipertensão Arterial Sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma enfermidade crônica que apresenta uma elevada taxa de prevalência a nível mundial, desencadeando altos custos econômicos e sociais em decorrência, principalmente, das suas complicações. Uma vez que as doenças cardiovasculares já apresentam elevadas taxas de morbidade e mortalidade, esses riscos se tornam ainda mais altos quando ocorre o aumento da pressão arterial, aumentando a disfunção endotelial e acelerando o processo de aterosclerose (TAMAYO, 2016; FONSECA et al., 2002).

A pressão arterial (PA) é regulada por mecanismos fisiológicos complexos envolvendo a ação conjunta de cinco sistemas: cardiovascular, renal, endócrino e neural. Representando a força exercida pelo sangue nas paredes arteriais, a PA é um produto dos processos envolvendo o débito cardíaco e a resistência vascular periférica. O primeiro pode ser influenciado pela contratilidade e relaxamento do músculo cardíaco (sístole e diástole, respectivamente), frequência cardíaca, volume sanguíneo e retorno venoso, enquanto o segundo é determinado por mecanismos vasoconstritores e vasodilatadores envolvendo a modulação endotelial, o sistema nervoso simpático e o sistema renina angiotensina (SANJULIANI, 2002).

De forma geral, a perda da capacidade de distensão e elasticidade das paredes arteriais, ou seja, o aumento da resistência vascular periférica que ocorre como consequência dos processos ateroscleróticos, tende a elevar a pressão sistólica para manter o débito cardíaco, que pode se encontrar normal ou reduzido (LONGO; MARTELLI; ZIMMERMANN, 2011).

A elevação da pressão sistólica leva a um processo de vasoconstrição mediado pelo sistema nervoso simpático e pelo sistema renina angiotensina. A regulação da PA realizada pelo sistema nervoso através dos barorreceptores pode apresentar deficiências, diminuindo a sensibilidade destes receptores e, conseqüentemente, aumentando a variabilidade da PA. Já o sistema renina angiotensina é responsável pela secreção de renina nos rins (Tabela 5), uma enzima que converte o angiotensinogênio produzido pelo fígado em angiotensina I para ser convertida em angiotensina II na circulação pulmonar, um potente vasoconstritor que eleva a resistência vascular periférica e a retenção de sódio e água (SANJULIANI, 2002).

Devido à agressão endotelial causada pela alta pressão sanguínea na parede das artérias, os níveis elevados de PA podem causar lesões em vários órgãos, como olhos, rins, coração e cérebro, além de aumentar o risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares e AVCs. Quando muito alta, a PA pode causar o rompimento das artérias, sendo o menor risco cardiovascular observado na pressão arterial sistólica (PS) de 115mmHg e na pressão arterial diastólica (PD) de 75mmHg (Tabela 5) (TEIXEIRA; EIRAS, 2011; BODANESE, 2016).

Tabela 5 – Classificação da pressão arterial em adultos.

Classificação da PA para maiores de 18 anos, de acordo com a medida casual no consultório		
Classificação	PS (mmHg)	PD (mmHg)
Ótima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Limítrofe	130-139	85-89
Hipertensão estágio 1	140-159	90-99
Hipertensão estágio 2	160-179	100-109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	< 90

Fonte: Barroso (2013).

Um dos tratamentos para o controle da HAS inclui a utilização de medicamentos anti-hipertensivos que podem ser administrados isoladamente ou em associação. Porém, o primeiro passo para a redução da PA deve ser a adoção de um estilo de vida saudável com a

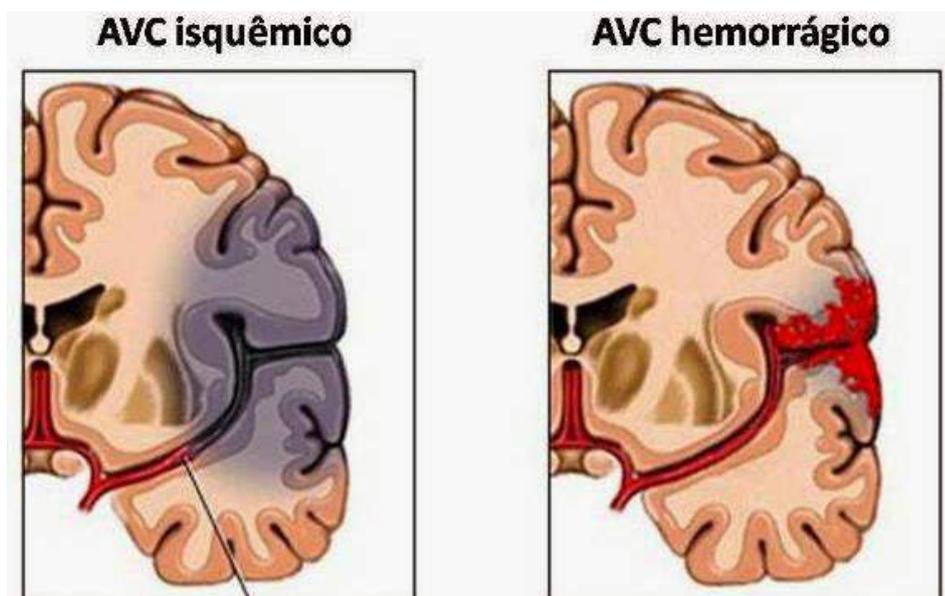
prática regular de atividade física e uma dieta balanceada com restrição de sal, visto que o sódio eleva a PA. Além disso, muitas classes de anti-hipertensivos também apresentam efeitos na redução do risco cardiovascular. Assim como o tratamento hipolipemiante é capaz de reduzir a PA, o tratamento medicamentoso da hipertensão também pode auxiliar na melhora do perfil lipídico e da aterosclerose (LONGO; MARTELLI; ZIMMERMANN, 2011; FONSECA et al., 2002).

2.3.4 Acidente Vascular Cerebral (AVC)

O AVC ocorre quando alguma artéria do cérebro se rompe ou acaba sendo obstruída por algum coágulo, impedindo a chegada de oxigênio àquela região e ocasionando a morte de parte do tecido cerebral. Como consequência, o indivíduo pode ir a óbito ou apresentar paralisia total ou parcial de alguma região do corpo. Esse processo é influenciado pela presença de fatores de risco como hipertensão arterial, distúrbios de coagulação, aterosclerose, colesterol alto, diabetes e obesidade, sendo uma das principais causas de óbito e incapacitação física (ROSA; KAUFMANN; MACHADO, 2015; MEN, 2009; OLIVEIRA; ANDRADE, 2001).

O AVC pode ser classificado em isquêmico e hemorrágico. No primeiro, o fluxo sanguíneo de uma área do cérebro é bloqueado por um coágulo, sendo considerado completo quando essa obstrução persiste por mais de três semanas. No segundo, há sangramento dentro do cérebro ou no espaço subaracnóideo (Figura 17) (BRAGA; ALVARENGA; NETO, 2003).

Figura 17 – Representação de um AVC isquêmico e um AVC hemorrágico.



Fonte: Campos (2014).

Após a obstrução do fluxo sanguíneo arterial, desenvolve-se uma cascata isquêmica complexa em decorrência de várias alterações funcionais e estruturais na região acometida até que, por fim, possa resultar em morte neuronal. Já as regiões vizinhas em volta da área isquêmica são chamadas de “penumbra”, sendo o principal alvo da terapêutica, uma vez que apresentam uma perfusão parcial potencialmente reversível (OLIVEIRA, 2010).

Na zona de penumbra isquêmica, a hipóxia tecidual não é suficiente para promover a despolarização da membrana neuronal, enquanto na zona isquêmica central a oferta de oxigênio se encontra em nível crítico, acelerando a cascata isquêmica, sendo a formação do edema cerebral a principal complicação dos AVCs (BRAGA; ALVARENGA; NETO, 2003).

O edema cerebral pode ser causado pelo aumento da pressão capilar ou por danos a sua parede, levando ao extravasamento de líquido, que acaba comprimindo os vasos sanguíneos e impedindo a oxigenação adequada do tecido cerebral, contribuindo para o desenvolvimento da isquemia. Esta, por sua vez, também aumenta a pressão capilar e o edema, se tornando um ciclo vicioso. Ainda, a redução do oxigênio aumenta a permeabilidade dos capilares e permite um maior extravasamento de líquido, além de bloquear a bomba de sódio (HALL, 2011).

O tratamento pode ser feito com medicamentos trombolíticos capazes de dissolver os coágulos, desde que administrados dentro de quatro horas e meia após o início dos sintomas para evitar sangramentos. Atualmente, também pode ser realizado o cateterismo cerebral, onde um microcateter é responsável pela desobstrução de até 80% dos vasos sanguíneos e apresenta um melhor prognóstico do que o tratamento medicamentoso (TALAMONE, 2017).

Ainda, o tratamento pode incluir a utilização de medicamentos antiplaquetários, administração de substâncias que protegem as células íntegras e medidas para combater o edema perilesional, que podem incluir o uso de hiperventilação, agentes osmóticos, indução ao comabarbitúrico e a utilização de hipotermia (BRAGA; ALVARENGA; NETO, 2003).

2.3.5 Infarto Agudo do Miocárdio

O coração é um órgão formado por três tipos de músculos: músculo atrial, responsável pela formação dos átrios direito e esquerdo e pelo impulsionamento do sangue arterial ou venoso para o interior dos ventrículos; músculo ventricular, que forma os ventrículos direito e esquerdo e é responsável pelo bombeamento principal do sangue para os pulmões ou para a circulação periférica; e as fibras excitatórias e de condução, responsáveis pela manutenção do ritmo cardíaco através da liberação de potenciais de ação que permitem

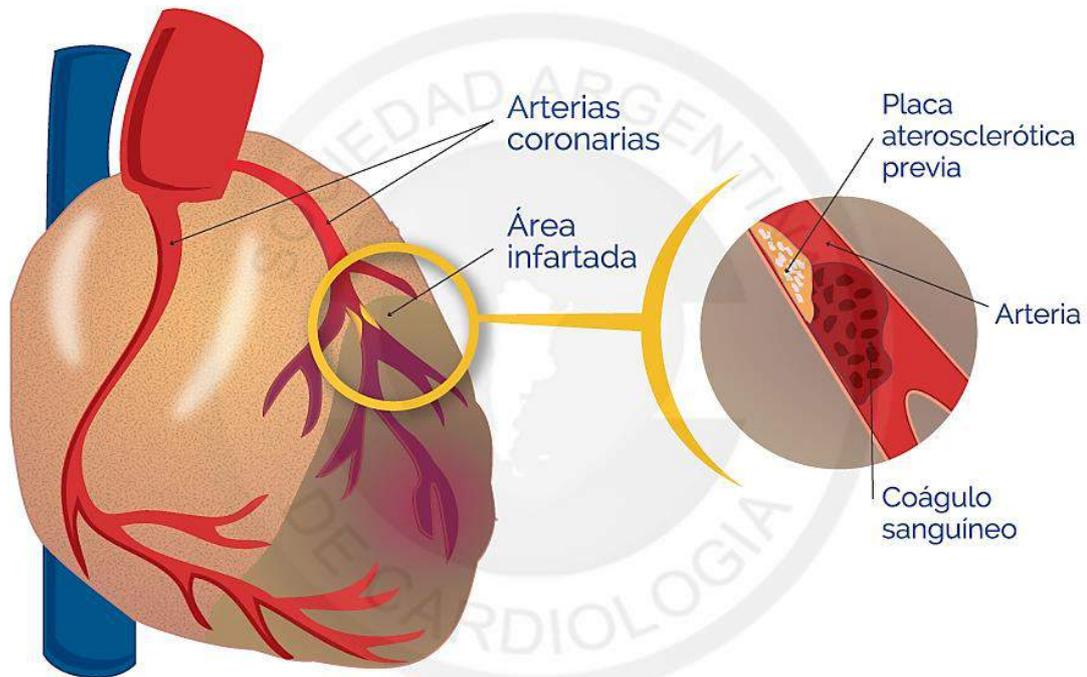
os batimentos rítmicos do coração, sendo formadas pela união de várias células miocárdicas (HALL, 2011).

Externamente, o coração é irrigado por vasos sanguíneos chamados de artérias coronárias direita e esquerda, responsáveis por suprir os átrios e ventrículos de suas respectivas regiões; veias cardíacas, representadas pelas veias magna, média e parva, que realizam a drenagem venosa das áreas do coração supridas pelas artérias coronárias; e o seio coronário, responsável pela drenagem do sangue das veias cardíacas (VERONEZ, 2018).

Assim como no AVC, o infarto do miocárdio ocorre quando a artéria coronária é obstruída e as células deixam de receber quantidades suficientes de sangue oxigenado, levando a morte da região afetada do músculo cardíaco em um processo chamado de isquemia. Essa patologia é a principal causa de insuficiência cardíaca, com altas taxas de morbimortalidade e gerando custos elevados para o sistema de saúde pública (MEN, 2009; FIGUEIRA, 2016).

A isquemia é causada, na maioria das vezes, pela formação de trombos ou coágulos sobre as placas ateroscleróticas, embora também possa ser causada pelo rompimento destas (Figura 18). O prolongamento desse quadro acaba provocando a morte dos cardiomiócitos. Embora as artérias coronarianas sejam capazes de sofrer dilatação frente ao processo de isquemia, aumentando o fornecimento de oxigênio para as células do miocárdio através de um processo mediado pelo NO sobre as células da musculatura lisa vascular, a função endotelial acaba sendo prejudicada pela presença de lipoproteínas aterogênicas, agravando o processo isquêmico do músculo (PESARO; JUNIOR; NICOLAU, 2004; KATZUNG; TREVOR, 2017).

Figura 18 – Infarto agudo do miocárdio.



Fonte: Ortega (2017).

Quando ocorre o desprendimento e migração do coágulo para regiões periféricas da artéria, causando a obstrução mais distal do vaso, o trombo passa a ser chamado de êmbolo coronariano. Quando há uma obstrução súbita, na maioria das vezes, ocorrem pequenas anastomoses que conseguem reestabelecer o fluxo coronariano normal de áreas pequenas. Porém, processos ateroscleróticos de progressão lenta, que se desenvolvem além dos limites do suprimento sanguíneo colateral, deixam o músculo cardíaco gravemente limitado, levando a insuficiência cardíaca e ao infarto do miocárdio, quando o fluxo sanguíneo se torna nulo. Ocorre a infiltração de sangue colateral pela área afetada, que após a desoxigenação total da hemoglobina, adquire coloração marrom-azulada e começa a ficar edemaciada devido ao aumento da permeabilidade das paredes dos vasos sanguíneos (HALL, 2011).

Os cardiomiócitos começam a morrer dentro de 6 horas a 4 dias após a obstrução do fluxo sanguíneo, sendo que a resposta inflamatória se desenvolve após 12-16 horas do início da isquemia, com migração de neutrófilos, macrófagos e linfócitos para a região afetada, responsáveis pela fagocitose dos cardiomiócitos mortos e limpeza da área infartada. A resposta inflamatória deve ser bem regulada para evitar a degradação tecidual excessiva, caso contrário, a área infartada se expande e pode levar ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Por fim, ocorre a formação de tecido de granulação, o remodelamento e a cicatrização da região afetada, que começa após 2 ou 3 semanas e dura cerca de 1 ano após o infarto (FIGUEIRA, 2016).

As manifestações clínicas do infarto agudo do miocárdio incluem intensa e prolongada dor torácica a esquerda (queimação ou sensação de aperto) por mais de 20 minutos mesmo em repouso, sendo a principal característica da patologia, náuseas, vômitos, fadiga, dispneia e sudorese. O diagnóstico deve ser rápido, visto que o processo de necrose se torna irreversível após 20 minutos e o tratamento visa o reestabelecimento do fluxo para salvar a maior área possível de músculo cardíaco. O tratamento pode ser feito através de angioplastia coronariana, cirurgia de revascularização miocárdica e terapia medicamentosa (MARTINS, 2015).

2.3.6 Pancreatite Aguda

A pancreatite aguda é uma doença inflamatória que leva a ativação das enzimas pancreáticas e causa a morte de aproximadamente 20% dos pacientes, sendo a segunda maior causa de internação envolvendo as doenças gastrointestinais. O acometimento de outros tecidos e sistemas é variável, podendo haver disfunções orgânicas e complicações causadas por necrose, abscessos ou pseudocistos. Seu tratamento depende da identificação dos fatores etiológicos responsáveis pelo desenvolvimento da doença (GUIMARÃES-FILHO et al., 2009).

Caracterizada como uma cromossomopatia do 7q35 no gene PRSSI, a pancreatite aguda leva ao aumento excessivo de tripsina no interior das células acinares, ativando outras enzimas pancreáticas e do sistema quinina-calicreína, além do sistema complemento, desencadando, também, uma proteólise autocatalítica. Outros possíveis mecanismos de lesão incluem o aumento da concentração de cálcio no interior das células e a quebra da barreira entre células ductais e acinares (ROSA et al., 2003; SALVADOR et al., 2016).

A hipertrigliceridemia é uma das causas menos comuns de pancreatite, sendo seu mecanismo de ação ainda pouco conhecido. Alguns estudos sugerem que o excesso de ácidos graxos e a sua degradação pela lipase endotelial aumente a atividade da lisolecitina pancreática, causando lesões teciduais. De acordo com outros estudos, a hidrólise dos triglicerídeos em ácidos graxos pelas enzimas pancreáticas e seu acúmulo acaba sendo tóxico para os capilares e para as células acinares. Outro mecanismo sugere que os quilomícrons causem lesões pancreáticas que induzem a isquemia e alterem a função das células acinares, além de expor os triglicerídeos a ação da lipase pancreática (LUCCHETTI et al., 2009; CIRINO et al., 2008).

Acredita-se que os quilomícrons sejam responsáveis pelo processo inflamatório do pâncreas, podendo obstruir os capilares, prejudicar o fluxo sanguíneo e causar a necrose do

tecido. Uma vez degradados pela lipase pancreática, os ácidos graxos livres e os triglicerídeos aumentam a lesão das células acinares e estimulam a liberação de mediadores inflamatórios e radicais livres que podem causar edema, inflamação ou necrose do pâncreas. Mutações genéticas da LPL também podem estar envolvidas na patologia (ARAÚJO et al., 2015).

Uma vez estabelecida a pancreatite aguda, podem surgir diversas complicações responsáveis pelas altas taxas de mortalidade desta patologia, dentre elas, complicações vasculares, sendo as mais precoces resultantes da liberação de substâncias tóxicas na corrente sanguínea, podendo causar perturbações cardiovasculares. Uma das complicações mais comuns é a hemorragia, precedendo, na maioria das vezes, o desenvolvimento e a ruptura de pseudoaneurismas. Também pode ocorrer a trombose da veia esplênica, aumentando o risco de rompimento dos pseudoaneurismas (MALAQUIAS, 2008; ROSA et al., 2003).

O tratamento da pancreatite inclui reposição hídrica, oxigenioterapia e a utilização de analgésicos e antieméticos, além da suspensão da dieta oral. Para evitar episódios recorrentes da doença e risco à vida, deve ser realizado o tratamento da dislipidemia, controlando os níveis séricos de triglicerídeos. É necessário associar uma dieta rigorosa à utilização de medicamentos hipolipemiantes, fibratos ou plasmaférese (CIRINO et al., 2008; KATZUNG; TREVOR, 2017).

2.3.7 Diabetes Mellitus

O Diabetes *mellitus* (DM) é uma desordem metabólica que atinge milhares de indivíduos em todo o mundo, sendo as doenças cardiovasculares as responsáveis pela maioria dos óbitos envolvendo estes pacientes, uma vez que têm seu curso clínico acelerado. Caracterizada por distúrbios no metabolismo dos carboidratos, proteínas e gorduras decorrentes de defeitos na secreção e/ou ação da insulina, o diabetes pode ser classificado em DM1, cuja deficiência de insulina é de origem autoimune; e DM2, uma resistência à insulina provocada por complexos processos fisiopatológicos, sendo responsável por 90% a 95% dos casos. Alguns estudos sugerem que o estado inflamatório provocado pelo DM2 possa estar relacionado à aterosclerose e ao desenvolvimento de trombose, uma vez que estes pacientes apresentam níveis elevados de triglicerídeos e HDL reduzida (AZEVEDO; VICTOR; OLIVEIRA, 2010).

Os mecanismos associados ao desenvolvimento da aterosclerose em pacientes portadores de DM não são completamente compreendidos, mas estão relacionados à resistência a insulina, aos efeitos tóxicos da glicose sobre os vasos sanguíneos e a presença de outros fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Alguns estudos

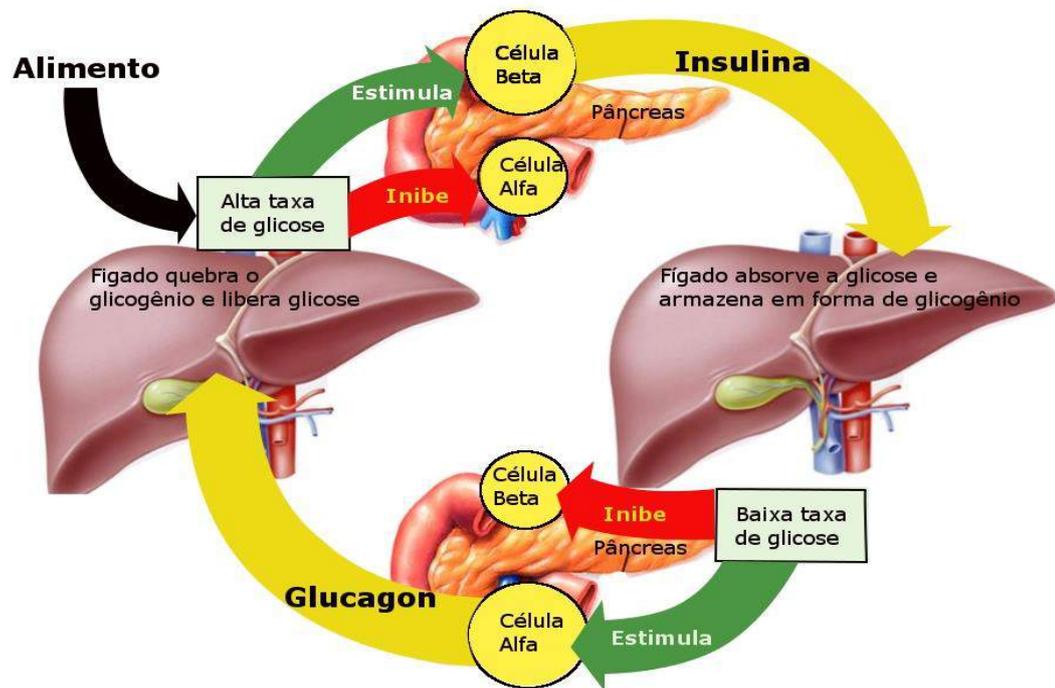
demonstraram maior tendência à formação de placas ateroscleróticas instáveis (SCHAAN; PORTAL, 2004).

Diagnosticado com maior frequência após os 40 anos, a maioria dos pacientes portadores de DM2 são obesos ou apresentam sobrepeso, cujo risco de desenvolver doenças cardiovasculares se compara ao risco apresentado por pacientes não diabéticos que já apresentam histórico de eventos coronarianos. O aumento na incidência de complicações também está diretamente relacionado com a elevação da glicose sanguínea nesses pacientes (MARTINS, 2016; AZEVEDO; VICTOR; OLIVEIRA, 2010).

A associação da DM2 a outros fatores de risco cardiovascular, como hipertensão, obesidade e distúrbios dos lipídeos e lipoproteínas, faz parte de um quadro denominado síndrome metabólica. A resistência à insulina, fator principal no desenvolvimento do diabetes, também atua como cofator no desenvolvimento de dislipidemias, hipertensão e aterosclerose, sendo responsável por reduzir a atividade da LPL no tecido muscular e nos hepatócitos, aumentando a quantidade de ácidos graxos no fígado, elevando a produção de triglicérides, VLDL e, conseqüentemente, sua conversão em LDL. A HDL se encontra reduzida devido ao aumento no metabolismo da apo A (ORSATTI; DELLALIBERA-JOVILIANO, 2017).

Nos indivíduos saudáveis, após a ingestão de alimentos com altas taxas glicêmicas, a produção de insulina pelas células beta do pâncreas é suficiente para estimular a absorção de glicose pelo fígado, regulando a glicemia (Figura 19). Porém, nos indivíduos portadores de DM2, a produção de insulina não é suficiente para permitir o controle da glicemia, seja pela produção insuficiente ou falha no reconhecimento da insulina pelos receptores do fígado, aumentando a concentração de glicose sanguínea (MARTINS, 2016; PEREIRA, 2011).

Figura 19 – Ação da insulina no organismo e controle da glicemia.



Fonte: Santos (2014).

O acúmulo de gordura corporal é uma das causas de falha no reconhecimento da insulina pelos receptores do fígado. Devido ao aumento do tecido adiposo, ocorre um processo inflamatório que aumenta o estresse oxidativo e estimula a liberação de citocinas pró-inflamatórias que prejudicam a ação dos receptores de insulina (PESSOA et al., 2017).

O aumento na produção ou conversão de LDL está relacionado ao processo de glicação que a apo B presente em sua superfície sofre quando entra em contato com a glicose, tanto no DM1 quanto no DM2, formando partículas menores e mais densas de LDL. Essas partículas glicadas dificultam seu reconhecimento pelos receptores e têm sua meia-vida estendida, interagindo de forma anormal com as plaquetas e aumentando a agregabilidade plaquetária. Além disso, penetram facilmente na camada íntima das artérias e estimulam a formação de células espumosas, visto que a afinidade pelos macrófagos é maior, dando início ao processo de formação das placas ateroscleróticas (ORSATTI; DELLALIBERA-JOVILIANO, 2017).

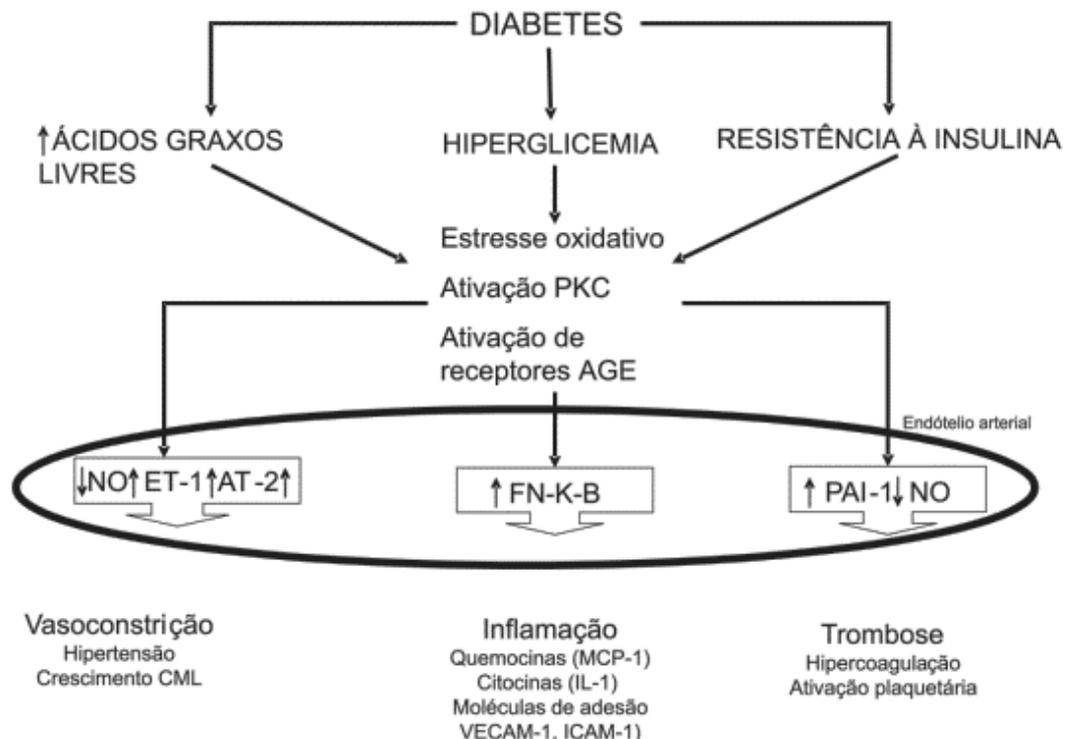
Outro ponto importante relacionado à resistência à insulina no desenvolvimento de doenças cardiovasculares são os quadros de hiperinsulinemia, onde a produção excessiva de insulina e o seu acúmulo no sangue estimula a proliferação anormal das células musculares lisas pela ativação da proteína C quinase (PKC); e favorece o acúmulo de colesterol esterificado no interior das células, dificultando o processo de transporte reverso do colesterol

realizado pela HDL (SIQUEIRA; ALMEIDA-PITITTO; FERREIRA, 2007; AMARANTE et al., 2007).

Os estados de hiperinsulinemia, hiperglicemia e resistência à insulina são responsáveis por muitas alterações celulares que comprometem a função endotelial, causando disfunções e interferindo na síntese de NO. Nesses pacientes, a ação vasodilatadora, antiaterogênica, antiplaquetária e a capacidade de inibir a infiltração leucocitária do NO produzido pelas células endoteliais está comprometida. A hiperglicemia bloqueia a atividade da enzima endotelial óxido nítrico sintetase (ONS), que é responsável pela produção de NO. Além disso, aumenta a produção de O_2^- e diminui a biodisponibilidade da tetrahydrobiopterina (BH_4), cofator para o funcionamento da ONS (AZEVEDO; VICTOR; OLIVEIRA, 2010).

A deficiência de NO aumenta a atividade do fator nuclear kappa Beta (NF- κ B) e induz a secreção de citocinas quimiotáticas e inflamatórias, além de estimular a migração das células musculares lisas para a íntima arterial, levando a formação das células espumosas. A hiperglicemia, então, aumenta a produção de EROs e, conseqüentemente, de produtos de glicação avançada (AGE), aumentando o estresse oxidativo nas placas ateroscleróticas. Todas essas alterações também aumentam a endotelina (ET-1) e o inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1) (Figura 20) (AMARANTE et al., 2007).

Figura 20 – Disfunções endoteliais causadas pelo DM.



Fonte: Amarante et al. (2007).

Apesar do aumento na migração das células da musculatura lisa, estas sofrem mais apoptose na presença de DM. Visto que a estabilidade da placa aterosclerótica é mantida pela síntese de colágeno realizada por estas células, esse processo fica comprometido, aumentando a atividade das metaloproteinases e o risco de ruptura dessa placa (SCHAAN; PORTAL, 2004).

As anomalias envolvendo a disfunção plaquetária incluem menor resposta aos efeitos antiplaquetários do NO e das prostaglandinas I₂ e aumento da liberação de fatores de coagulação, como trombina, fator VII e fator de von Willebrand (FvW), sendo este último responsável por estimular a interação entre plaquetas e fibrina. A ativação da agregação plaquetária aumenta o risco de trombose (AZEVEDO; VICTOR; OLIVEIRA, 2010).

Uma vez que o DM pode causar inúmeras complicações, é essencial que seja realizado, além do controle dos demais fatores de risco relacionados ao risco de doenças cardiovasculares, o controle glicêmico, seja por meio da administração de insulina pelos indivíduos insulino-dependentes e/ou utilização de medicamentos como a metformina, responsáveis pela redução da hiperglicemia (SIQUEIRA; ALMEIDA-PITITTO; FERREIRA, 2007).

2.4 Exames Laboratoriais Utilizados na Determinação do Perfil Lipídico

Como visto anteriormente, as dislipidemias são causadas por distúrbios nos níveis séricos dos lipídeos de origem genética ou adquirida, que podem ou não afetar o território vascular. Fatores de risco como tabagismo, dieta e sedentarismo também estão diretamente envolvidos na determinação do perfil lipídico, onde a ingestão excessiva de alimentos gordurosos aumenta os níveis de colesterol total no sangue e, conseqüentemente, de LDL. Em crianças, esse quadro leva a formação de ateromas, enquanto nos adultos, níveis elevados de colesterol e HDL reduzido estão associados ao avanço da aterosclerose (COELHO et al., 2005).

Outros fatores de risco que elevam as concentrações de lipídeos e lipoproteínas no sangue incluem a hipertensão arterial, o diabetes mellitus, obesidade, altos níveis de estresse e hereditariedade, contribuindo para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares devido às alterações que ocorrem no perfil lipídico desses indivíduos (PESSOA et al., 2017).

Várias pesquisas demonstram que o sedentarismo é o fator de risco de maior prevalência, principalmente entre estudantes universitários, contribuindo para o aumento do sobrepeso e da obesidade na população e constituindo um grande problema de saúde pública que eleva o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, principalmente quando

não há um acompanhamento e monitoramento adequado dos níveis séricos de lipídeos, que poderia estimular a adoção de hábitos de vida mais saudáveis pelos indivíduos (GUEDES et al., 2016).

De acordo com o autor acima, o perfil lipídico é determinado pela dosagem bioquímica de triglicerídeos, colesterol total, HDL e LDL, cujos valores referenciais para a avaliação do risco cardiovascular estão descritos nas Tabelas 6 e 7. Visto que existem diversos fatores de risco envolvidos na incidência de doenças cardiovasculares, o monitoramento dos níveis séricos de lipídeos torna-se imprescindível para a realização de uma prevenção ou intervenção eficaz.

Tabela 6 – Valores referenciais e de alvo terapêutico conforme avaliação de risco cardiovascular estimado pelo médico solicitante do perfil lipídico para adultos >20 anos.

Lípides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)	Categoria referencial
Colesterol Total*	< 190	< 190	Desejável
HDL-C	> 40	> 40	Desejável
Triglicérides**	< 150	< 175	Desejável
Categoria de risco			
LDL-C	< 130	< 130	Baixo
	< 100	< 100	Intermediário
	< 70	< 70	Alto
	< 50	< 50	Muito alto
Não-HDL-C	< 160	< 160	Baixo
	< 130	< 130	Intermediário
	< 100	< 100	Alto
	< 80	< 80	Muito alto

* CT > 310 mg/dL há probabilidade de hipercolesterolemia familiar. ** Quando os níveis de triglicérides estiverem acima de 440 mg/dL (sem jejum) o médico solicitante fará outra prescrição para a avaliação de triglicerídeos com jejum de 12h e será considerado um novo exame de triglicerídeos pelo laboratório clínico.

Fonte: Sociedade Brasileira de Patologia Clínica (SBPC) (2016).

Tabela 7 - Valores referenciais desejáveis do perfil lipídico para crianças e adolescentes.

Lípides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)
Colesterol Total*	< 170	< 170
HDL-C	> 45	> 45
Triglicérides (0-9a)**	< 75	< 85
Triglicérides (10-19a)**	< 90	< 100
LDL-C	< 110	< 110

* CT > 230 mg/dL há probabilidade de hipercolesterolemia familiar. ** Quando os níveis de triglicérides estiverem acima de 440 mg/dL (sem jejum) o médico solicitante fará outra prescrição para a avaliação de triglicerídeos com jejum de 12 h e será considerado um novo exame de triglicerídeos pelo laboratório clínico.

Fonte: Sociedade Brasileira de Patologia Clínica (SBPC) (2016).

A acurácia na determinação do perfil lipídico depende, principalmente, da fase pré-analítica, envolvendo todos os procedimentos anteriores ao processamento analítico da amostra, incluindo seu preparo e fatores intrínsecos ao próprio indivíduo; e da fase analítica, envolvendo os métodos e procedimentos específicos de cada laboratório. Quanto ao preparo do paciente, várias pesquisas recomendam a manutenção da dieta habitual, uma vez que o estado pós-prandial não interfere nas concentrações de lipídeos no sangue, exceto em situações específicas, como aterosclerose precoce e histórico de hiperlipidemia familiar, que causam elevações muito altas nos níveis de triglicerídeos, sendo necessário o jejum de 12 horas (FALUDI et al., 2017).

O estado pós-prandial permite uma melhor avaliação do risco cardiovascular, uma vez que o indivíduo permanece exposto aos níveis séricos de lipídeos durante a maior parte do tempo. Além disso, essas dosagens são mais práticas e seguras tanto para o indivíduo quanto para o laboratório, cujas interferências conseguem ser mitigadas pelos ensaios disponíveis atualmente, devido aos avanços tecnológicos das metodologias utilizadas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL).

2.4.1 Dosagem de Colesterol Total

A dosagem de colesterol total é comumente realizada pelo método enzimático-colorimétrico de ponto final, com leitura máxima no comprimento de onda de 510 nm. Seu princípio baseia-se na hidrólise dos ésteres de colesterol pela colesterol esterase, formando colesterol livre, que é oxidado pela colesterol oxidase e da origem ao peróxido de hidrogênio. Este, por sua vez, reage com o fenol e a 4-aminoantipirina e produz uma quinonimina de coloração vermelha, cuja absorvância é proporcional à concentração de colesterol no sangue, sendo medida através de espectrofotômetros ou fotocolorímetros (OLIVEIRA et al., 2007).

O procedimento técnico consiste em utilizar três tubos de ensaio identificados da seguinte forma: tubo Branco, onde será utilizado apenas o reagente de cor; tubo Teste, onde será adicionado o reagente de cor e a amostra do soro do paciente; e o tubo Padrão, onde será adicionada a solução padrão e o reagente de cor. As concentrações dependem do Kit utilizado por cada laboratório. Em seguida, os tubos são homogeneizados e incubados em banho-maria à 37° por 10 minutos, lendo-se a absorvância ao final desse tempo (OLIVEIRA et al., 2010).

O cálculo do colesterol total (mg/dL), quando o resultado final não é fornecido pelo equipamento, é realizado dividindo-se a absorvância do teste pela absorvância do padrão e multiplicando-se o resultado pela concentração do padrão (200) (OLIVEIRA et al., 2007).

Quando o colesterol total se encontra elevado, recomenda-se a realização de um novo exame para a confirmação dos resultados e análises mais profundas sobre a natureza da elevação, principalmente quando os triglicerídeos também estiverem aumentados. Porém, para um rastreamento adequado do risco cardiovascular, também é necessário realizar a dosagem das frações LDL e não HDL das lipoproteínas, sendo esta última obtida através da diferença entre os resultados do colesterol total e da fração HDL (HENRY, 2012; FALUDI et al., 2017).

2.4.2 Dosagem de Colesterol HDL

A HDL também é dosada pelo método enzimático-colorimétrico (precipitação seletiva) de ponto final. Assim como na dosagem do colesterol total, são separados três tubos de ensaios identificados como Teste, Branco e Padrão. Porém, utiliza-se um quarto tubo de ensaio onde será adicionado o soro do paciente e o precipitante, a fim de se obter um sobrenadante contendo as frações de HDL a serem dosadas nos tubos Teste (MOTTA, 2009).

Seu princípio se baseia na precipitação quantitativa dos quilomícrons, VLDL e LDL com fosfotungstato e íons magnésio, onde, após a centrifugação, o sobrenadante vai apresentar as HDL, cujos ésteres de colesterol vão sofrer hidrólise pela colesterol esterase e o colesterol livre formado será oxidado pela colesterol oxidase, formando peróxido de hidrogênio e levando a produção de uma quinonimina de coloração vermelha (ANALISA, 2013).

De acordo com o National Cholesterol Education Program (NCEP), concentrações abaixo dos valores de referências elevam o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, sendo recomendada a prática de exercícios físicos e hábitos de vida mais saudáveis para o tratamento e elevação dos níveis de HDL, pois quanto mais alta, maior a proteção contra possíveis eventos cardíacos (NARDY; STELLA; OLIVEIRA, 2011).

2.4.3 Dosagem de Colesterol LDL

De acordo com Cordova et al. (2004), a dosagem de LDL pode ser realizada de forma direta ou indireta por meio da fórmula de Friedewald descrita a baixo, que utiliza os resultados da dosagem colesterol total, dos triglicerídeos e do HDL para a determinação do LDL:

$$\rightarrow \text{Colesterol VLDL} = \text{Triglicerídeos}/5$$

$$\rightarrow \text{Colesterol LDL} = \text{Colesterol total} - (\text{HDL} + \text{VLDL})$$

No entanto, para que a fórmula de Friedewald forneça valores corretos, as amostras não devem apresentar concentrações de triglicerídeos superiores a 400 mg/dL e nem quantidades significativas de quilomícrons ou presença de disbetalipoproteinemia, devendo ser feito um jejum adequado de 12 horas. Caso contrário, o cálculo da VLDL não será preciso, interferindo no resultado final do colesterol LDL (NARDY; STELLA; OLIVEIRA, 2011).

2.4.4 Dosagem de Triglicerídeos

Realizado pelo método enzimático-colorimétrico de ponto final, com leitura máxima no comprimento de onda de 520 nm, seu princípio baseia-se na hidrólise dos triglicerídeos pela ação da enzima lipase lipoprotéica e liberação de glicerol, que é fosforilado pela glicerolquinase e leva à formação de glicerolfosfato. O glicerolfosfato, então, é oxidado à dihidroxiacetona e água oxigenada através da ação da glicerol-3-fosfato oxidase. A água oxigenada reage com a 4-AMP e 4-clorofenol, produzindo uma quinoneimina de coloração vermelha. Utiliza-se o mesmo procedimento técnico para a dosagem de colesterol total (ANALISA, 2012).

A hipertrigliceridemia está associada a condições que aceleram o processo de aterosclerose, sendo um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença arterial coronariana, devido ao elevado efeito aterogênico das lipoproteínas ricas em triglicerídeos. (WALLACH, 2013). Geralmente, níveis elevados estão associados a baixos níveis de HDL e altos níveis de LDL, porém, sua variabilidade biológica causa muitas oscilações nos seus resultados. Sua análise pós-prandial é importante para a avaliação de lipoproteínas remanescentes que aumentam o risco de doença coronária (FALUDI et al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sendo representados pelos fosfolipídeos, ácidos graxos, triglicerídeos e colesterol, os lipídeos são compostos insolúveis em meio aquoso formados, principalmente, por moléculas de hidrogênio, oxigênio e carbono, desempenhando funções vitais para a manutenção da homeostasia do organismo. No entanto, apesar da sua importância, quando consumidos em excesso constituem um alto fator de risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares.

Os ácidos graxos são responsáveis pela estrutura da maioria dos lipídeos e fornecem energia para o organismo, enquanto os fosfolipídeos formam a estrutura básica das membranas celulares. Os triglicerídeos são os lipídeos mais abundantes do organismo e a principal fonte de armazenamento energético do corpo. Já o colesterol apresenta diversas funções, sendo precursor dos hormônios esteroides, da vitamina D e dos ácidos biliares. Por serem moléculas hidrofóbicas, os lipídeos são transportados pela corrente sanguínea através de lipoproteínas plasmáticas, chamadas de QM, VLDL, IDL, LDL e HDL. A ingestão excessiva de gorduras na dieta está diretamente relacionada à elevação dessas lipoproteínas no sangue e ao aumento do risco de desenvolver doenças cardiovasculares, prejudicando a função da HDL, conhecida como colesterol bom por transportar o excesso de colesterol dos tecidos de volta para o fígado.

Os distúrbios nas concentrações séricas das lipoproteínas são chamados de dislipidemias, que assim como a diabetes, a obesidade, a hipertensão arterial e, principalmente, a aterosclerose, representam um grande fator de risco para a ocorrência de AVCs e eventos coronarianos, como o infarto agudo do miocárdio e a insuficiência cardíaca. Ainda, as dislipidemias podem levar ao desenvolvimento de pancreatite aguda, uma doença inflamatória cujas complicações apresentam altas taxas de mortalidade, assim como as demais doenças cardiovasculares, que representam um grande e dispendioso problema de saúde pública.

O primeiro passo para a redução do risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares consiste em incentivar a adoção de hábitos de vida mais saudáveis. Visto que o excesso de gordura acaba se depositando na parede dos vasos sanguíneos, podendo obstruir o fluxo de sangue, alimentos como o leite e seus derivados, industrializados e “*fast foods*”, que aumentam os níveis de LDL, devem ser consumidos com moderação, ao contrário de alimentos mais saudáveis como as verduras folhosas, frutas, legumes e cereais, que reduzem o colesterol e devem ser incluídos na dieta. O sedentarismo, fator de risco muito prevalente, principalmente, entre os jovens, também deve ser evitado através da prática regular de atividades físicas.

Além disso, é imprescindível que seja realizado o acompanhamento constante do risco cardiovascular em indivíduos que apresentam fatores de risco, incluindo o monitoramento adequado dos níveis séricos de lipídeos através da dosagem bioquímica de triglicérides, colesterol total, HDL e LDL, permitindo uma avaliação mais precisa do risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares. A determinação do perfil lipídico também permite a adoção de medidas adequadas de prevenção e intervenção, visto que alguns pacientes necessitam de tratamento medicamentoso, além da adoção de hábitos de vida mais saudáveis.

Assim, é preciso conscientizar a população a cerca da importância do monitoramento dos níveis de lipídeos no sangue para a manutenção de níveis saudáveis do mesmo, principalmente entre os indivíduos que apresentam um ou mais fatores de risco, permitindo a prevenção ou o diagnóstico precoce de possíveis patologias e um melhor prognóstico.

REFERÊNCIAS

ANALISA. Gold Analisa Diagnóstica. **Kit para determinação do colesterol HDL por metodologia enzimática-colorimétrica.** Belo Horizonte, 2013. Disponível em: http://www.goldanalisa.com.br/arquivos/%7BC9EA3C32-5F15-4DD1-8495-08F0179EABFF%7D_COLESTEROL_HDL_PP_Cat_413.pdf. Acesso em: 01 jun 2018.

ANALISA. Gold Analisa Diagnóstica. **Kit para determinação dos triglicérides por metodologia enzimática-colorimétrica.** Belo Horizonte, 2012. Disponível em: http://www.goldanalisa.com.br/arquivos/%7B74467D73-67E6-41EB-B5DB-812289DCFD3E%7D_triglicerides_pp.PDF. Acesso em: 01 jun 2018.

ABRAMO, K. et al. **Exames diagnósticos, finalidade, procedimento, interpretação.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

AMARANTE, Rodrigo et al. **Diabetes mellitus como fator de risco na aterogênese.** Arq. Med. Hosp. Fac. Cienc. Med. Santa Casa São Paulo, v. 53, n. 3, p. 87-93, 2007.

ARAÚJO, Rafael Faversoni et al. **Pancreatite aguda por hipertrigliceridemia: relato de caso.** Paraná, 2015. Disponível em: http://www.cesumar.br/prppge/pesquisa/epcc2015/anais/rafael_faversani_de_araujo_1.pdf. Acesso em: 19 maio 2018.

AZEVEDO, Silvia; VICTOR, Edgar; OLIVEIRA, Dinaldo. **Diabetes mellitus e aterosclerose: noções básicas da fisiopatologia para o clínico geral.** Rev. Bras. Clin. Med. São Paulo, v. 8, n. 6, p. 520-6, nov./dez., 2010.

BARRETT, K. E. et al. **Fisiologia médica de Ganong.** 24. Ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

BERGMANN, Mauren Lúcia et al. **Colesterol total e fatores associados: estudo de base escolar no sul do Brasil.** Sociedade Brasileira de Cardiologia, v. 97, n. 1, 2011.

BODANESE, Luiz. **Hipertensão arterial.** Rio Grande do Sul, 2016. Disponível em: <http://www3.pucrs.br/pucrs/files/uni/poa/famed/curr3304/hipertensaoarterial.pdf>. Acesso em: 18 maio 2018.

BRAGA, Jorge; ALVARENGA, Regina; NETO, João. **Acidente vascular cerebral.** Revista Brasileira de Medicina, v. 60, n. 3, p. 88-96, mar., 2003.

BRASIL. Governo do Brasil. **Colesterol é uma das principais causas de problemas cardíacos no país.** Brasília, 2012. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/editoria/saude/2012/08/dia-nacional-do-controle-do-colesterol-e-comemorado-nesta-quarta-8>. Acesso em: 21 mar 2018.

CARRAGETA, Manuel. **Tudo o que deve saber sobre o colesterol.** 2013. Disponível em: <http://www.fpcardiologia.pt/wp-content/uploads/2013/08/Brochura-CRC-Colesterol-N%C2%BA-10-Final.pdf>. Acesso em: 21 mar 2018.

CHAVES, Márcia. **Acidente vascular encefálico.** Rev. Bras. Hipertens., v. 7, n. 4, p. 372-82, out./dez., 2000.

CIRINO, V. C. et al. **Pancreatite aguda secundária à hipertrigliceridemia.** Revista Médica de Minas Gerais, v. 18, n. 3, p. s113-s115, 2008.

COELHO, Vanessa et al. **Perfil lipídico e fatores de risco para doenças cardiovasculares em estudantes de medicina.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 85, n. 1, jul., 2005.

CORDOVA, Caio et al. **Avaliação da Dosagem Direta do Colesterol-LDL em Amostras de Sangue de 10.664 Pacientes em Comparação com o uso da Fórmula de Friedewald.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 83, n. 6, dez., 2004.

COSTANZO, Linda S. **Fisiologia.** 5. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

CURI, Rui et al. **Entendendo a gordura – os ácidos graxos.** São Paulo: Manole, 2002.

DEVLIN, Thomas. **Manual de bioquímica com correlações clínicas.** 7. Ed. São Paulo: Editora Blucher, 2011.

DOMINICZAK, Marek H.; WALLACE, A.M. **Biossíntese de Colesterol e Esteroides.** In: BAYNES, John W.; DOMINICZAK, Marek H. Bioquímica Médica. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

ESTRIDGE, B. H.; REYNOLDS, A. P. **Técnicas Básicas de Laboratório Clínico.** 5. Ed. São Paulo: Artmed, 2011.

FALUDI, A. A. et al. **Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose- 2017.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Rio de Janeiro, v. 109, n. 2, ago., 2017.

FAVARATO, Desiderio; LUZ, Protássio. **Hipertensão e aterosclerose: aspectos fisiológicos.** In: Hipertensão, São Paulo, v. 6, n. 4, p. 126-134, 2003.

FAY, Laurent; KUSSMANN, Martin. **Mass spectrometry and nutrition research.** RSC Food Analysis Monographs, Cambridge, n. 9, 2010.

FERNANDES, Mariana de Bastos. **Hipercolesterolemia – para além do tratamento farmacológico.** 2011. 14 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Universidade do Porto, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Portugal.

FIGUEIRA, Isabel Barbara Lopes dos Santos. **Efeitos da vitamina E associada a nanopartículas lipídicas no remodelamento cardíaco, em ratos infartados.** 2016. 69 f. Tese (Doutorado em Cardiologia) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo – SP.

FONSECA, Francisco et al. **Hipertensão e dislipidemias.** Rev. Bras. Hipertens., v. 9, n. 3, p. 268-272, jul./set., 2002.

FORNAZARI, Maynara; SANNAZZARO, Maria Jul; SANNAZZARO, Clemente Reinaldo. **Comparação dos valores do colesterol total, LDL colesterol e HDL colesterol com os valores da porcentagem de gordura corporal.** Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, São Paulo, v. 6, n. 1, p. 15-10, 2004.

FREITAS, Roberto Wagner et al. **Análise do perfil lipídico de uma população de estudantes universitários.** Rev. Latino-Am. Enfermagem, v. 21, n. 5, set./out., 2013.

GALANTE, F.; ARAÚJO, M. V. F. **Fundamentos de Bioquímica.** São Paulo: Rideel, 2012.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa.** 4. Ed. São Paulo: Atlas, 2010.

GUEDES, Raquel et al. **Análise do perfil lipídico e dos fatores de risco associados a doenças cardiovasculares em acadêmicos da área da saúde de Juiz de Fora.** HU Revista, Juiz de Fora, v. 42, n. 2, p. 159-164, jul./ago., 2016.

GUIMARÃES-FILHO, Antonio et al. **Pancreatite aguda:** etiologia, apresentação clínica e tratamento. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, v. 8, n. 1, jan./jun., 2009.

HAMMER, Gary; MCPHEE, Stephen. **Fisiopatologia da doença:** uma introdução à medicina clínica. 7. Ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.

HENRY, John Bernard. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais.** 21. Ed. São Paulo: Manole, 2012.

JUN, André et al. **Lipídios, ácidos graxos e fosfolipídeos.** São Paulo, 2016. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/2274192/mod_resource/content/0/Resumo_08_Gr10.pdf. Acesso em: 10 abr 2018.

KAHN, C. R. et al. **Joslin:** Diabetes Melito. 14. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

KATZUNG, Bertram; TREVOR, Anthony. **Farmacologia básica e clínica.** 13. Ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

KRUGER, Renata et al. **Estresse oxidativo e a função endotelial:** efeitos do exercício físico associado à lipemia pós-prandial. J. Vasc. Bras., Porto Alegre, v. 14, n. 4, out./dez., 2015.

LIMA, Emerson; COUTO, Ricardo. **Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade.** Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, Rio de Janeiro, v. 43, n. 3, p. 169-178, jun., 2006.

LONGO, Marco; MARTELLI, Anderson; ZIMMERMANN, Anita. **Hipertensão arterial sistêmica:** aspectos clínicos e análise farmacológica no tratamento dos pacientes de um setor de psicogeriatría do Instituto Bairral de Psiquiatria, no município de Itapira, SP. Rev. Bras. Geriatr. Gerontol., Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, p. 271-284, 2011.

LOTTENBERG, Ana Maria Pita. **Importância da gordura alimentar na prevenção e no controle de distúrbios metabólicos e da doença cardiovascular.** Arq. Bras. Endocrinol. Metab., v. 53, n. 5, 2009.

LUCCHETTI, Giancarlo et al. **Hipertrigliceridemia grave na cetoacidose diabética:** relato de caso. Arq. Bras. Endocrinol. Metab., v. 53, n. 7, p. 53-7, 2009.

MAHAN, L.; ESCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, J. **Krause alimentos, nutrição e dietoterapia**. 13. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

MALAQUIAS, Ana Rita Santos. **Complicações da pancreatite aguda**. 2008. 116 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, Beira Interior.

MARSHALL, William et al. **Bioquímica clínica: aspectos clínicos e metabólicos**. 3. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

MARTINS, F. **Mecanismos de ação da insulina**. Rio Grande do Sul, 2016. Disponível em: https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wp-content/uploads/2016/07/mecanismo_a%C3%A7ao_insulinaSavio.pdf. Acesso em: 18 maio 2018.

MARTINS, Marinara. **Infarto agudo do miocárdio: subsídios para os cuidados de enfermagem**. 2014. 12 f. Dissertação (Graduação em Enfermagem) – Universidade de Franca, Franca-SP.

MARCONI, Marina de Andrade; LAKATOS, Eva Maria. **Fundamentos de metodologia científica**. 7. ed. São Paulo: Atlas, 2010.

MARZZOCO, Anita; TORRES, Bayardo Baptista. **Bioquímica básica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

MATHEUS, Juliana Pereira. **Biossíntese de colesterol**. Rio Grande do Sul, 2013. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wp-content/uploads/2013/10/colesterolJuliana.pdf>. Acesso em: 10 abr 2018.

MEN, Míriam Jardim. **Doenças cardiovasculares: prevenir é fundamental!** Paraná, 2009. Disponível em: <http://www.diaadiaeducacao.pr.gov.br/portals/pde/arquivos/2342-6.pdf>. Acesso em: 21 mar 2018.

MOREIRA, Eduardo Luiz. **A hipercolesterolemia como um fator de risco para o desenvolvimento de comprometimento cognitivo leve: evidências obtidas em modelos experimentais**. 2013. 131 f. Tese (Doutorado em Neurociências) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis-SC.

MOREIRA, Nara; CURI, Rui; MANCINI-FILHO, Jorge. **Ácidos graxos: uma revisão**. Nutrire: Ver. Soc. Bras. Alim. Nutr. = J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, v. 24, p. 105-123, dez., 2002.

MOTTA, Valter Teixeira. **Bioquímica clínica para o laboratório: princípios e interpretações**. 5. Ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2009.

NARDY, Mariane B.; STELLA, Mércia B.; OLIVEIRA, Carolina de. **Práticas de laboratório de bioquímica e biofísica: uma visão integrada**. Rio de Janeiro: Guanabara, Koogan, 2011.

NASCIUTTI, Priscilla Regina et al. **Ácidos graxos e o sistema cardiovascular**. Enciclopédia Biosfera, Goiânia, v. 11, n. 22, p. 11, 2015.

NELSON, D. L., COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 5ª. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

OLIVEIRA, Leonardo. **Acidente vascular cerebral**. Minas Gerais, 2010. Disponível em: <http://www.luzimarteixeira.com.br/wp-content/uploads/2010/01/avc.pdf>. Acesso em: 15 maio 2018.

OLIVEIRA, Paula et al. **Avaliação do nível de colesterol total por meio de processamento de imagens digitais**. Estudos, Goiânia, v. 34, n. 11/12, p. 887-917, nov./dez., 2007.

OLIVEIRA, Roberto; ANDRADE, Luiz. **Acidente vascular cerebral**. Rev. Bras. Hipertens., v. 8, n. 3, p. 280-90, jul./set., 2001.

ORSATTI, C.; DELLALIBERA-JOVILIANO, R. **Associação do triglicérides, colesterol total e glicemia sérica em portadores de diabetes *mellitus***. São Paulo, 2017. Disponível em:

<http://www.unifafibe.com.br/revistasonline/arquivos/hispecielemaonline/sumario/17/30032011214039.pdf>. Acesso em: 19 maio 2018.

PEREIRA, Renata. **A relação entre dislipidemia e diabetes *mellitus* tipo 2**. Cadernos UniFOA, Rio de Janeiro, n. 17, dez., 2011.

PESARO; Antonio; JUNIOR, Carlos; NICOLAU, José. **Infarto agudo do miocárdio-síndrome coronariana aguda com supradesnível do segmento ST**. Rev. Assoc. Med. Bras., v. 50, n. 2, p. 214-20, 2004.

PESSOA, Érika et al. **Relação entre fatores de risco cardiovascular e perfil lipídico em profissionais de uma instituição de ensino superior**. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 6, p. s328-335, 2017. Disponível em: https://www.acervosaude.com.br/doc/S-21_2017.pdf. Acesso em: 18 maio 2018.

PHILIPPI, Sonia; AQUINO, Rita. **Nutrição clínica: estudos de casos comentados**. São Paulo: Manole, 2009.

ROSA, Carina; KAUFMANN, Maríndia; MACHADO, Dilma. **Acidente vascular cerebral**. Revista da Mostra de Iniciação Científica, v. 1, n.1, 2015.

ROSA, Isadora et al. **Pancreatite aguda: atualização e proposta de protocolo de abordagem**. Acta. Méd. Port., v. 17, p. 317-324, 2004.

SALES, Regiane Lopes; PELUZIO, Maria do Carmo; COSTA, Neuza Maria. **Lipoproteínas: uma revisão do seu metabolismo e envolvimento com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares**. Nutrire: Ver. Soc. Bras. Alim. Nutr. = J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, v. 25, p. 71-86, jun., 2003.

SALVADOR, Marco Aurélio et al. **Relato de caso: hipertrigliceridemia como causa de pancreatite aguda em criança**. Revista de Pediatria SOPERJ, v. 16, n. 3, p. 97, out., 2016.

SANJULIANI, Antonio Felipe. **Fisiopatologia da hipertensão arterial: conceitos teóricos úteis para a prática clínica.** Revista Brasileira de Cardiologia, v. 15, n. 4, 2002.

SCHAAN, Beatriz; PORTAL, Vera. **Fisiopatologia da doença cardiovascular no diabetes.** Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul, n. 3, set./out./nov./dez., 2004.

SCHIAVO, Marli; LUNARDELLI, Adroaldo; OLIVEIRA, Jarbas. **Influência da dieta na concentração sérica de triglicerídeos.** Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, Rio de Janeiro, v. 39, n. 4, 2003.

SILVA, Edivânia. **Lipoproteínas plasmáticas e doenças cardiovasculares.** Campinas, 2013. Disponível em: <http://conic-semesp.org.br/anais/files/2013/trabalho-1000015382.pdf>. Acesso em: 10 abr 2018.

SILVA, Vanessa Monteiro da. **Metabolismo dos quilomícrons e capacidade da lipoproteína de alta densidade (LDL) de receber lípidos na Síndrome Metabólica e no diabetes mellitus tipo 2.** 2007. 104 f. Tese (Doutorado em Cardiologia) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo- SP.

SIQUEIRA, Antonela; ALMEIDA-PITITTO, Bianca; FERREIRA, Sandra. **Doenças cardiovascular no diabetes mellitus: análise dos fatores de risco clássicos e não-clássicos.** Arq. Bras. Endocrinol. Metab., v. 51, n. 2, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA / MEDICINA LABORATORIAL. **Consenso brasileiro para a normatização da determinação laboratorial do perfil lipídico.** Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/consenso_jejum_dez2016_final.pdf. Acesso em: 16 jun 2018.

SUBIETA, Cesar. **Colesterol e triglicerídeos.** Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <http://socerj.org.br/colesterol-e-triglicerideos/>. Acesso em: 21 mar 2018.

TALAMONE, Rose. **Novidades no tratamento do acidente vascular cerebral.** São Paulo, 2017. Disponível em: <http://jornal.usp.br/atualidades/novidades-no-tratamento-do-acidente-vascular-cerebral/>. Acesso em: 15 maio 2018.

TAMAYO, Ines. **Controle da hipercolesterolemia em pacientes hipertensos na área da esf. Jardim Europa, Sete Lagoas, Minas Gerais.** 2016. 35 f. Dissertação (Especialização em Estratégia Saúde da Família) – Universidade Federal de Minas Gerais, Sete Lagoas-MG.

TEIXEIRA, João; EIRAS, Naiara. **A hipertensão arterial e sua abordagem pela atenção primária à saúde e pelos grupos de extensão universitária.** Juiz de Fora, 2011. Disponível em: <http://www.ufjf.br/proplamed/files/2011/04/A-Hipertens%C3%A3o-Arterial-e-sua-abordagem-pela-APS.pdf>. Acesso em: 18 maio 2018.

VALVERDE, Ana Paula Caires dos Santos. **Dislipidemias e transporte reverso do colesterol: incorporação de colesterol livre, atividade da paraoxonase e índices calculados na avaliação do risco cardiovascular.** 2012. 59 f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia, Salvador.

VERONEZ, Djanira. **Abordagem morfofuncional do sistema cardiovascular.** 2018. Disponível em: http://rle.dainf.ct.utfpr.edu.br/hipermidia/images/documentos/Abordagem_morfofuncional_do_sistema_cardiovascular.pdf. Acesso em: 20 maio 2018.

WALLACH, Jacques B. **Wallach interpretação de exames laboratoriais.** 9. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

XAVIER, H. T. et al. **V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose.** Arq. Bras. Cardiol., São Paulo, v. 101, n. 4, out., 2013.