



**INSTITUTO  
FEDERAL**  
Rio de Janeiro

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro

***Campus Realengo***

**Graduação em Farmácia**

**JÚLIA MARTELLETO CAMPOS DE OLIVEIRA**

**DISLIPIDEMIAS ATEROGÊNICAS E OS NOVOS ALVOS  
TERAPÊUTICOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Rio de Janeiro

2021

JÚLIA MARTELLETO CAMPOS DE OLIVEIRA

**DISLIPIDEMIAS ATEROGÊNICAS E OS NOVOS ALVOS  
TERAPÊUTICOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Federal do Rio  
de Janeiro, requisito parcial para  
obtenção do grau de Bacharel em  
Farmácia.

Orientador: Prof.º Dr.º Itallo C. Júnior

Rio de Janeiro

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação.

Elaborada por Alane Elias Souza

Bibliotecária - CRB 7 n° 6321

O48 Oliveira, Júlia Martelleto Campos de.

Dislipidemias aterogênicas e os novos alvos terapêuticos: uma revisão de literatura. / Júlia Martelleto Campos de Oliveira, 2020.

43f.: il.

Orientador: Itallo Collopy Junior.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Farmácia) – Instituto Federal do Rio de Janeiro, 2020.

1. Dislipidemia. 2. Aterogênese. 3. Biomarcadores. I. Instituto Federal do Rio de Janeiro. Campus Realengo. II. Collopy Junior, Itallo. III. Título.

COBIB/CReal

CDU 615

JÚLIA MARTELLETO CAMPOS DE OLIVEIRA

**DISLIPIDEMIAS ATEROGÊNICAS E OS NOVOS ALVOS  
TERAPÊUTICOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Federal do Rio  
de Janeiro como requisito parcial para a  
obtenção do grau de Bacharel em  
Farmácia.

Aprovado em 29 /01/2021.

Banca Examinadora



---

Prof. Dr. Itallo Collopy Junior - (Orientador)  
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)



---

Prof. Dsc. Paula de Miranda Costa Maciel - (Membro Interno)  
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)



---

Prof. Dsc. Mariana Martins Gomes Pinheiro - (Membro Interno)  
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)

## **Agradecimento**

O destino define quem encontramos na vida, mas as atitudes definem quem permanece em nossas vidas! Muitas são as pessoas que permanecem na minha história de vida, porém, nesse momento, vou dedicar um especial agradecimento àquelas que contribuíram de forma inestimável para eu chegar até aqui.

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus, pois sem a permissão e benção Dele nada disso seria possível.

Gostaria de agradecer aos meu pais por sempre me apoiarem em todas as minhas decisões e escolhas. Agradeço por serem meu abrigo, meu porto seguro, meu Norte e por ter sempre aquele colo disponível, pois é pra onde eu corro quando as coisas começam a ficar difíceis. Eles que muitas das vezes abrem mão de seus sonhos em prol dos meus. Sem vocês nada disso faria sentido e é por vocês tudo isso.

Agradeço a minha avó Penha, que é a maior responsável pela minha criação. Creio que sou uma pessoa bem melhor devido à essa mulher. Obrigada por todos os lanchinhos preparados durante os meus estudos, por tanto carinho e amor dedicado a mim. Isso tudo também é por você.

Agradeço a minha família por terem tido compreensão nas vezes em que tive que recusar alguns convites de passeios, almoços e lanches por necessidade de ter que ficar estudando. O apoio de vocês foi essencial para que eu pudesse manter o foco.

Agradeço aos meus amigos da faculdade que caminharam comigo, lado a lado durante esses longos 5 anos. Agradeço pela parceria, por toda a troca que tivemos, sem vocês nada disso faria sentido. Todos os momentos vividos, sejam eles bons ou ruins ficarão guardados para sempre no meu coração. Eu amo cada um de vocês que me ajudaram a construir essa história.

Agradeço ao meu orientador Dr. Itallo Collopy Junior, que sempre se mostrou prestativo e pronto a me ajudar. Obrigada pela paciência e pelo carinho de todos esses anos. Você contribuiu muito na construção da minha caminhada profissional e também pessoal.

Um agradecimento especial para minha melhor amiga Suzane, que sempre foi uma das pessoas que mais me incentivou e que apoiou as minhas escolhas. Ela que também teve que ter muita paciência, pois tiveram muitas propostas de saídas recusadas em prol dos meus estudos. Obrigada pela compressão e por ainda assim, continuar me incentivando.

Meu último agradecimento, porém, não menos importante, é para o meu amor, meu companheiro, pessoa que o acaso me presenteou. O Luiz Filipe não apareceu antes, não esteve comigo na minha primeira prova e nem no meu primeiro estágio, mas apareceu na hora certa. Obrigada por me apoiar e me impulsionar sempre. Obrigada por me ajudar a planejar o meu futuro e apoiar todos os meus sonhos.

*Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades,  
lembrai-vos de que as grandes coisas do homem  
foram conquistadas do que parecia impossível.  
(Charles Chaplin)*

## Resumo

As dislipidemias referem-se ao aumento das taxas de lipídeos no sangue, principalmente do colesterol e dos triglicerídeos e destacam-se entre os fatores de risco para doença aterosclerótica. As indicações para indivíduos com alterações no metabolismo lipídico incluem intervenções não-farmacológicas e farmacológicas. O referido trabalho tem por objetivo realizar revisão da literatura sobre a busca/elucidação de novos marcadores e biomarcadores que possam garantir um aprimoramento na detecção precoce desta doença, pois permite o aumento de biomarcadores a serem pesquisados para diagnóstico, garantindo a redução dos riscos e a morbimortalidade que a doença oferece. Apesar da grande importância dos lipídios na corrente sanguínea no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como aterosclerose, nos últimos anos, estudos demonstram fatores de risco emergentes como os marcadores. A Proteína-C reativa desempenha um papel na aterosclerose e leva a complicações cardiovasculares. A IL-6 é considerada um bom preditor de eventos cardiovasculares. A ANGPTL4 apresenta correlação com a fisiopatologia da aterosclerose, já que é um inibidor da LPL. Há evidências experimentais que indicam que a homocisteína está atrelada não só a aterogênese, mas também a trombogênese. A MMP promove a ruptura da placa, ocasionando maior predisposição ao desencadeamento de eventos cardiovasculares. Níveis elevados de TNF-alfa que é uma citocina inflamatória, promove a aceleração da aterogênese por meio da indução da expressão de moléculas de adesão, além de provocar a perda das propriedades anticoagulantes normais do endotélio.

**Palavra-chave:** Dislipidemia. Aterogênese. Biomarcadores.



## ABSTRACT

Dyslipidemias refer to the increase in blood lipid rates, mainly cholesterol and triglycerides, and stand out among the risk factors for atherosclerotic disease. Indications for individuals with changes in lipid metabolism include non-pharmacological and pharmacological interventions. This work aims to perform a literature review on the search / elucidation of new markers and biomarkers that can guarantee an improvement in the early detection of the disease, as it allows the increase of biomarkers to be researched for diagnosis, guaranteeing the reduction of risks and the morbidity and mortality that the disease offers. Despite the great importance of lipids in the bloodstream in the development of cardiovascular diseases, such as atherosclerosis, in recent years, studies have shown emerging risk factors such as markers. C-reactive protein plays a role in atherosclerosis and leads to cardiovascular complications. IL-6 is considered a good predictor of cardiovascular events. ANGPTL4 correlates with the pathophysiology of atherosclerosis, since it is an LPL inhibitor. There is experimental evidence that indicates that homocysteine is linked not only to atherogenesis, but also to thrombogenesis. MMP promotes plaque rupture, leading to a greater predisposition to trigger cardiovascular events. Elevated levels of TNF- $\alpha$ , which is an inflammatory cytokine, promotes the acceleration of atherogenesis by inducing the expression of adhesion molecules, in addition to causing the loss of the normal anticoagulant properties of the endothelium.

**Keywords:** Dyslipidemia. Atherogenesis. Biomarkers

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura química do Colesterol .....	19
Figura 2- Estrura do Triglicerídeo .....	19
Figura 3- Estrutura de uma Lipoproteína .....	20
Figura 4-Tipos de Lipoproteínas .....	21
Figura 5- Ciclo de Transporte de lipídios no plasma .....	23
Figura 6- Fluxo sanguíneo com a aterosclerose .....	25

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACAT	Colesterol Aciltransferase
AG	Ácido Graxo
AGCC	Ácido Graxo de Cadeia Curta
ANGPTL	Proteínas Angiopoetinas Like
APOS	Apolipoproteínas
CT	Colesterol total
DAC	Doença Arterial Coronariana
HDL-c	Colesterol de lipoproteína de alta densidade
IDL	Lipoproteína de densidade intermediária
IL-6	Interleucina-6
LCAT	Lecitina- Colesterol-Aciltransferase
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LDL-c	Colesterol de lipoproteína de baixa densidade
LDLox	Lipoproteína de baixa densidade oxidada
LDLR	Receptor das lipoproteínas de baixa densidade
LPL	Lipase de lipoproteínas
MMP	Metaloproteinases de Matriz
NO	Óxido Nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAI-1	Inibidor de Plasminogênio 1
PLTP	Proteína Transportadora de fosfolídeos
PCR	Proteína C Reativa
TG	Triglicerídeos
TNF- $\alpha$	Interferon alfa
VLDL	Lipoproteína De Densidade Muito Baixa

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	13
1.1 OBJETIVO .....	16
<b>1.1.1 Objetivo Geral</b> .....	16
<b>1.1.2 Objetivos Específicos</b> .....	16
<b>2 DESENVOLVIMENTO</b> .....	17
2.1 METODOLOGIA .....	17
2.2 REFERENCIAL TEÓRICO .....	18
<b>2.2.1 Lipídios</b> .....	18
<b>2.2.2 Lipoproteínas</b> .....	20
<b>2.2.3 Dislipidemias</b> .....	24
<b>2.2.4 Aterogênese</b> .....	25
<b>2.2.5 Novos Biomarcadores</b> .....	27
<b>3 CONCLUSÃO</b> .....	35
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	37

## 1 INTRODUÇÃO

As prevalências de dislipidemias são geograficamente variáveis e isso depende de alguns hábitos dietéticos culturais ou adquiridos e também do estilo de vida das diferentes populações. Sabe-se que no Brasil 38% dos homens e 42% das mulheres encontram-se com o colesterol total acima do valor de referência (VR) (<200 mg/dL) logo faz-se necessária a criação de estratégias para solucionar este problema de saúde pública (CEZÁRIO *et al.*, 2005).

A aterosclerose deixou de ser considerada doença crônico-degenerativa exclusiva de pacientes de idade avançada e é tida como doença inflamatória crônica subclínica, presente já na infância. Apesar dos avanços em diagnóstico e tratamento, a previsão é que a mortalidade continue aumentando, tanto nos países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento como o Brasil. É observado um grande número de internações devido a ocorrência da aterosclerose, seu impacto financeiro e seu caráter crescente vem acompanhado pelo aumento da mortalidade, o que mostra a importância da prevenção, visto o impacto econômico e social (SOCIEDADE, 2013).

Devido à alta prevalência dessa doença, tornou-se necessário a estratificação dos pacientes em diversos grupos de risco, para que políticas de saúde possam ser desenvolvidas e sejam capazes de cooptá-los para o tratamento, reduzindo assim os gastos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Doenças cardiovasculares são denominadas como desordens que acometem não só o coração, mas também os vasos sanguíneos. Incluem os acidentes cerebrovasculares, as cardiopatias coronárias, entre outras (SOCIEDADE, 2013). No Brasil e em outros países em desenvolvimento, a mortalidade por complicações cardiovasculares vem apresentando elevações relativamente rápidas e substanciais. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), essa tendência de aumento da prevalência da doença cardiovascular no país tende a persistir, agravando ainda mais os quadros de morbidade e mortalidade (OMS, 2017; SOCIEDADE, 2007).

As dislipidemias são doenças crônicas que podem impactar o risco cardiovascular (SOCIEDADE, 2013), elas são causadas por alterações metabólicas que ocorrem em resposta a distúrbios nas etapas do metabolismo lipídico e como resultado, o perfil lipídico sérico sofrerá alterações e estas podem incluir aumento do colesterol total (CT), do triglicérides (TG), do colesterol da lipoproteína de baixa

densidade (LDL-c) e diminuição do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) (BAYNES; DOMINICZAK, 2010), sendo um dos fatores de risco que determina o aparecimento de doenças crônico-degenerativas.

A associação da dislipidemia com a doença aterosclerótica é amplamente aceita pela comunidade científica, porque participam ativamente da fisiopatologia do processo aterosclerótico, sendo reconhecidas no momento como um dos maiores fatores de risco modificáveis para o surgimento da doença arterial coronariana (MAGALHÃES *et al.*, 2004).

A agressão ao endotélio vascular culmina na formação da placa aterosclerótica, esse processo é desencadeado devido a diversos fatores de risco como hipertensão arterial, tabagismo e elevação de lipoproteínas aterogênicas (LDL, IDL, VLDL, remanescentes de quilomícrons). A aterogênese é desencadeada principalmente pelo acúmulo das lipoproteínas na parede arterial e esse acúmulo é diretamente proporcional à concentração dessas lipoproteínas no plasma (SOCIEDADE, 2013).

As perspectivas da OMS sugerem que a morbidade e mortalidade provocadas pela doença cardiovascular, nos próximos anos, se constituirão na primeira causa de morte em todo mundo. Por este motivo, reduzir o colesterol LDL é o principal alvo terapêutico a ser atingido na busca do tratamento e prevenção da doença (MAGALHÃES *et al.*, 2004).

O tratamento das dislipidemias envolve sempre mudanças no estilo de vida. Para pacientes expostos a menor risco, às vezes apenas o tratamento não farmacológico pode solucionar. Para pacientes em situações de maior risco cardiovascular, o tratamento farmacológico é recomendado, acompanhado de mudanças no estilo de vida (SPOSITO *et al.*, 2011).

Existe, atualmente, uma gama de medicamentos empregados no tratamento das dislipidemias, onde os mesmos podem ser utilizados de maneira isolada ou em associação. Pacientes de muito alto ou alto risco cardiovascular, o tratamento da dislipidemia deve incluir medicamentos já em associação com as modificações do estilo de vida a serem propostas, para os pacientes de risco moderado ou baixo, o tratamento será iniciado apenas com as medidas do estilo de vida, com a associação, em uma segunda etapa, de medicamentos, se necessário, para atingir os níveis de lipídios recomendados (SOCIEDADE, 2017). A terapêutica desta patologia requer o uso contínuo e indefinido dessas medicações, uma vez que apenas ajudam a corrigir,

mantendo em níveis estáveis o distúrbio do metabolismo, não levando a cura (FONSECA, 2005).

O propósito em descobrir as novas medidas, ou seja, novos marcadores, é dado ao papel de destaque ao processo inflamatório no desenvolvimento da aterosclerose, logo se faz necessária a observação de novos biomarcadores para uma melhor previsão de risco cardiovascular (DA MOTTA *et al.*, 2013) e possibilita que um paciente possa ser considerado pró-aterogênico, aterogênico ou normal. Essa busca permitirá um maior controle adequado desta patologia, mediante a uma correta adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico, junto de ações que promovem a prevenção da aterosclerose. A escolha do medicamento para se iniciar a terapia é de extrema importância, requer muito cuidado e o acompanhamento de profissionais capacitados.

## 1.1 OBJETIVO

### 1.1.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão da literatura sobre as dislipidemias aterogênicas, a fim de promover a elucidação de novos marcadores e biomarcadores garantindo um aprimoramento na detecção desta doença, pois aumentaria a quantidade de biomarcadores a serem pesquisados para diagnóstico. O intuito é reduzir os riscos e a morbimortalidade que a doença oferece, além de atualizar os profissionais de saúde sobre a evolução das buscas. Isso permite uma melhor escolha terapêutica, por aumentar o número de opções ao tratamento.

### 1.1.1 Objetivos Específicos

- Identificar os possíveis novos marcadores/biomarcadores que caracterizam a dislipidemia aterogênica;
- Ampliar o diagnóstico da patologia com a elucidação de novos marcadores;
- Apontar novas alternativas terapêuticas.



## 2 DESENVOLVIMENTO

### 2.1 METODOLOGIA

A pesquisa realizada, segue os princípios de uma revisão sistemática assegurando o rigor metodológico da presente revisão e faz uso de quatro bases de dados: PubMed, SCOPUS, SciELO e LILACS. Os termos adotados para busca foram selecionados por meio das ferramentas de pesquisa MeSH (Medical Subject Headings) e Decs (Descritores em Ciência da saúde) relacionados, porém a pesquisa não se restringe a campos MeSH e Decs e faz uso de operadores booleanos.

Foram utilizados como descritores: (“Dyslipidemias” and “Markers”) and (“New Markers” and “Atherogenic”) and (“Triglycerides” and “Cholesterol”) and (“Dyslipidemias” or “Lipid profile”) e (“Dislipidemias” e Lipoproteínas”) e (“Marcadores” e “Colesterol” e “Aterogênese”). O critério adotado para seleção da amostra priorizou os trabalhos em português ou inglês publicados entre os anos de 2005 até 2020. Como critério de inclusão, foram incluídos alguns artigos publicados no período anterior ao ano de 2005.

O levantamento bibliográfico foi realizado no período de maio de 2020 até outubro de 2020, utilizando-se os campos de título, resumo ou palavras-chave. Foram excluídos da revisão teses, dissertações, monografias, capítulos de livro e artigos que, pelo conteúdo do resumo, mostravam não tratar da temática principal, cujo tema trata-se de “dislipidemia aterogênica e os novos marcadores”.

Também foi utilizada a busca manual nas referências dos artigos e revisões, editoriais e cartas que discutiam sobre este assunto. Os artigos encontrados na busca foram lidos e também utilizados no trabalho.

## 2.2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.2.1 Lipídios

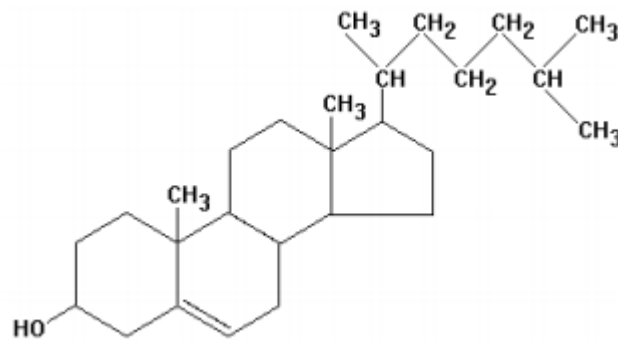
Composto orgânico insolúvel em água, porém solúvel em solventes apolares recebem a denominação de lipídios. São de extrema importância em diferentes aspectos da vida e estão presentes em todos os tecidos. Além de serem componentes estruturais e funcionais das biomembranas, atuam como hormônios ou precursores hormonais, combustível metabólico e como isolante que permite a condução nervosa e previne a perda de calor. Do ponto de vista fisiológico e clínico, os lipídeos biologicamente mais relevantes são os fosfolipídeos, o colesterol, os triglicerídeos e os ácidos graxos (VOET; VOET, 2013).

Os derivados dos lipídios que contêm fósforo são conhecidos como fosfolipídios. São anfipáticos: uma extremidade da molécula é hidrofóbica e a outra é hidrofílica, tem composição complexa sendo formados por glicerol, ácido graxo, base nitrogenada e fósforo, e juntos formam a estrutura básica das membranas celulares (NELSON; COX; 2014).

O colesterol é um lipídeo cuja estrutura contém um núcleo ciclo-pentano-peridrofenantreno hidroxilado no terceiro carbono da cadeia, uma dupla ligação no quinto carbono e uma cadeia alifática ramificada com oito carbonos no carbono dezessete e essa estrutura pode ser observada na Figura 1. (MOTTA, 2009). No total são vinte e sete carbonos. É precursor dos hormônios esteroides, dos ácidos biliares e da vitamina D. Além disso, como constituinte das membranas celulares, o colesterol atua na fluidez destas e na ativação de enzimas (FALUDI *et al.*, 2017).

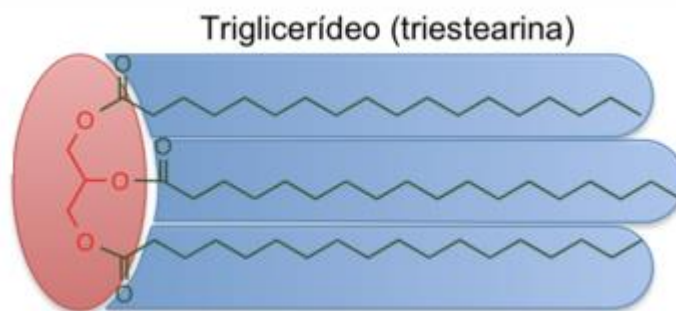
Os TGs são formados a partir de três ácidos graxos ligados a uma molécula de glicerol (SOCIEDADE, 2007) e constituem cerca de 90% dos lipídeos da dieta e são a principal forma de armazenamento de energia metabólica nos seres humanos depositados nos tecidos adiposo e muscular. A figura 2 contém a estrutura dessa molécula (BAYNES; DOMINICZAK, 2011).

**Figura 1- Estrutura química do Colesterol**



Fonte: CHORILLI *et al.* (2007).

**Figura 2- Estrutura do Triglicerídeo**



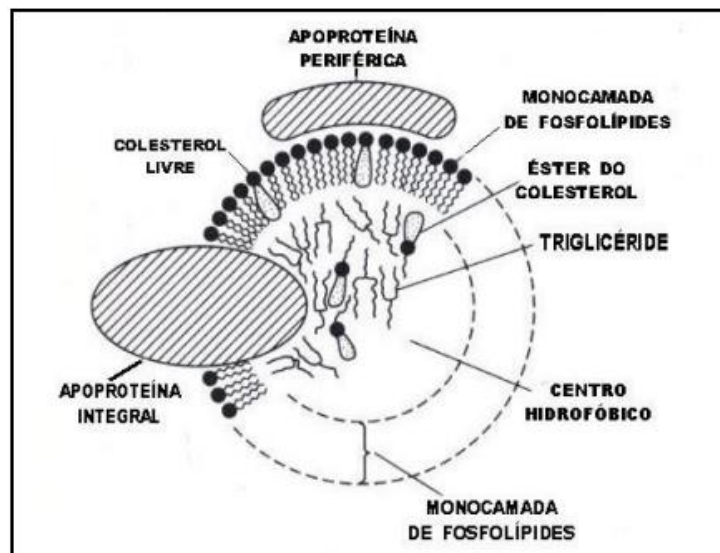
Fonte: Oliveira (2015)

E outro lipídeo de extrema importância são os ácidos graxos (AG) e podem ser classificados como saturados, devido à ausência de duplas ligações entre seus átomos de carbono, mono ou poli insaturados de acordo com o número de ligações duplas presentes na sua cadeia. Os ácidos graxos saturados mais frequentemente presentes em nossa alimentação são: láurico, mirístico, palmítico e esteárico, esses compostos podem variar de 12 a 18 átomos de carbono. Entre os monoinsaturados, o mais frequente é o ácido oleico (ômega 9) que contém 18 átomos de carbono. Quanto aos poli insaturados, podem ser classificados como ômega-3 (eicosapentaenóico, docosahexaenóico e linolênico), ou ômega-6 (linoleico) de acordo com presença da primeira dupla ligação entre os carbonos, a partir do grupo hidroxila (SOCIEDADE, 2007).

### 2.2.2 Lipoproteínas

As lipoproteínas são macromoléculas que possuem núcleo hidrofóbico e superfície hidrofílica, podem ser classificadas em cinco tipos, de acordo com sua composição, que são os Quilomicrons, VLDL, IDL, HDL E LDL (OREKHOV *et al.*, 2014). São partículas com formato esférico, compostas externamente por proteínas e lipídeos polares (fosfolípidos e colesterol livre) e internamente por lipídeos apolares (ésteres de colesterol e triglicédeos) como ilustrados na figura 1 (GOLAN *et al.*, 2009).

Figura 3- Estrutura de uma Lipoproteína



Fonte: UNICAMP (2014)

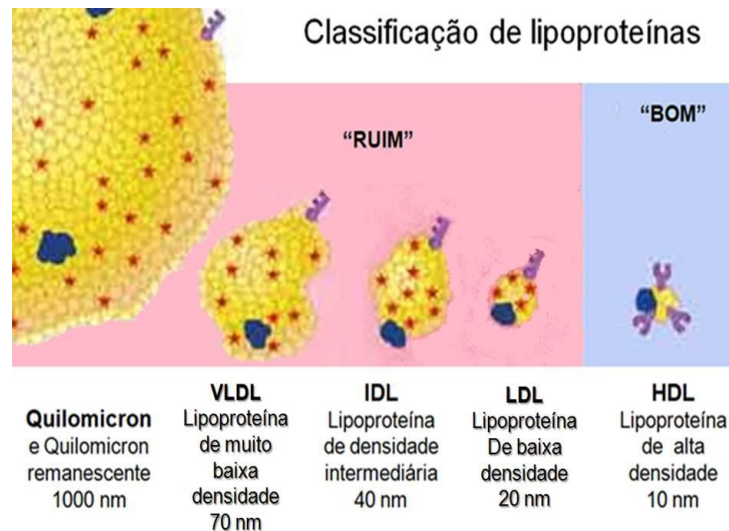
Elas permitem a solubilização e transporte dos lipídeos no meio aquoso plasmático, que são substâncias geralmente hidrofóbicas. São formadas por lipídeos e proteínas denominadas apolipoproteínas (apos). As apos têm diversas funções no metabolismo das lipoproteínas como: a formação intracelular das partículas lipoprotéicas (exemplo: apos B100 e B48), formação dos ligantes a receptores de membrana ou formação dos co-fatores enzimáticos ( exemplo: apos CII, CIII e AI) (SOCIEDADE, 2007).

Existem cinco grandes classes de lipoproteínas separadas em dois grupos: as ricas em TG, maiores e menos densas: representadas pelos **quilomícrons**, de origem intestinal, e pelas lipoproteínas de densidade muito baixa **VLDL** e as de origem hepática; e as ricas em colesterol de densidade baixa **LDL** e de densidade alta **HDL**.

Existe ainda uma classe de lipoproteínas de densidade intermediária **IDL** (SOCIEDADE, 2007).

Logo, sabemos que as lipoproteínas diferem entre si em termos de tamanho, composição lipídica e apoproteínas. A figura 2 nos mostra essas classes de lipoproteínas.

**Figura 4-Tipos de Lipoproteínas**



Fonte: Lacerda; Resende (2014).

Sintetizados no intestino, os quilomícrons são formados a partir de ácidos graxos, derivados da absorção de triglicerídeos. Apresenta como sua principal proteína a ApoB48 e são as maiores partículas lipoproteicas, e as menos densas, devido à alta proporção de lipídios (até 99%). Transportam lipídeos absorvidos no intestino (CHAMPE, 2006).

As VLDL (*very low density lipoproteins*) são mais densas e com maior proporção de proteína. São sintetizadas basicamente no fígado para exportação de triglicerídeos para os tecidos, especialmente o tecido adiposo. Por ação da LPL, as VLDL, progressivamente depletadas de TG, transformam-se em remanescentes, e também são removidos pelo fígado por receptores específicos. Uma parte das VLDL dá origem às IDL, que são removidas rapidamente do plasma, contêm a apo B-100 como apoproteína maior e as apos C e E como apoproteínas menores (FALUDI *et al.*, 2017). Parte das IDL não sofrem endocitose pelo fígado, mas são, no plasma, convertidas em LDL.

As LDL têm um conteúdo residual de TG e é composta principalmente de colesterol. As apolipoproteínas encontradas são a ApoB100. As LDL são popularmente conhecidas como “mau colesterol” porque têm a função de carregar o colesterol circulante para os tecidos (exceto para o tecido hepático) (LIMA; GLANER, 2006). As LDL são capturadas por células hepáticas ou periféricas pelos Receptores de LDL (*LDLR*). No interior das células, o colesterol livre pode ser esterificado para depósito por ação da enzima Acil-CoA: Colesterol Aciltransferase (ACAT) (FALUDI *et al.*, 2017).

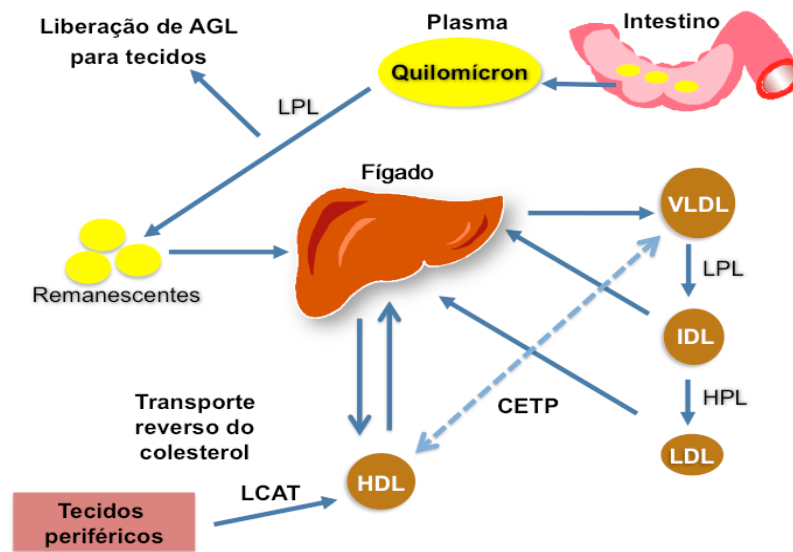
A HDL é uma fração lipoprotéica constituída por um grupo de partículas originalmente obtidas por ultracentrifugação do plasma, com densidade entre 1,063 e 1,25g/ml. Assim, as HDL são as menores e as mais densas lipoproteínas plasmáticas. Sua estrutura é formada por um núcleo lipídico hidrofóbico, contendo principalmente ésteres de colesterol e é formado também por uma pequena quantidade de triacilgliceróis e colesterol não-esterificado (LIMA; COUTO, 2006).

Esse núcleo é circundado por uma camada monofásica de fosfolípidios, colesterol não-esterificado e apolipoproteínas. As principais apolipoproteínas da HDL são apoA-I e apoA-II, embora possam ser encontradas as apoA-IV, apoA-V, apoC-I, apoC-II, apoC-III, apoD e apoE (LIMA; COUTO, 2006). A HDL também serve como transportador plasmático eficaz de proteínas envolvidas com o metabolismo lipídico, como proteína transportadora de éster de colesterol (CETP), lecitina-colesterol-aciltransferase (LCAT) e proteína transportadora de fosfolípidios (PLTP), que participam ativamente das vias metabólicas da HDL (WANG; BRIGGS, 2004). O colesterol livre da HDL que é recebido das membranas celulares, é esterificado por ação da LCAT. A considerada principal proteína da HDL, ApoA-I, é cofator desta enzima. O processo de esterificação do colesterol, que ocorre principalmente nas HDL, é fundamental para sua estabilização e seu transporte no plasma, no centro desta partícula, para que então seja transportado o colesterol até o fígado, no qual ela é captada pelos receptores de sequestrador classe B tipo 1 (SR-B1) (FALUDI *et al.*, 2017).

Como já citado acima todas as lipoproteínas, um resumo breve dos ciclos de transporte de lipídios no plasma se faz necessário.

As lipoproteínas participam de três ciclos básicos de transporte de lipídios no plasma, como pode ser observado na figura 3.

**Figura 5- Ciclo de Transporte de lipídios no plasma**



Fonte: Faludi *et al.* (2017)

O ciclo exógeno é aquele onde as gorduras que são absorvidas no intestino, chegam ao plasma sob a forma de quilomícrons, e, após sofrer ação da lipase lipoproteica (LPL), que promove a sua degradação, chegam ao fígado ou a tecidos periféricos. Quanto ao ciclo endógeno, neste ciclo ocorre o direcionamento das gorduras do fígado para os tecidos periféricos. A lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) é secretada pelo fígado e, por ação da LPL, transforma-se em lipoproteína de densidade intermediária (IDL) e, posteriormente, em LDL, a qual é responsável por carregar os lipídios, principalmente o colesterol, para os tecidos periféricos (FALUDI *et al.*, 2017).

O transporte reverso do colesterol ocorre no momento em que as gorduras, principalmente o colesterol dos tecidos, retorna para o fígado, isso ocorre devido as HDL nascentes que captam colesterol não esterificado dos tecidos periféricos pela ação da lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT), formando as HDL maduras (FALUDI *et al.*, 2017).

A CETP, promove a transferência de ésteres de colesterol da HDL para outras lipoproteínas, como as VLDL (FALUDI *et al.*, 2017).

### 2.2.3 Dislipidemias

As dislipidemias, também chamadas de hiperlipidemias, referem-se ao aumento das taxas de lipídeos no sangue, principalmente do colesterol e dos triglicerídeos (ABADI; BUDEL, 2011). Dependendo dos níveis plasmáticos de lipoproteínas, podem ser classificadas em hiperlipidemias, quando há altos níveis de lipoproteínas e em casos de níveis baixos de lipoproteína, são classificadas como hipolipidemias (FALUDI *et al.*, 2017).

As dislipidemias são causadas por alterações metabólicas que ocorrem em resposta a distúrbios nas etapas do metabolismo lipídico. Como resultado, o perfil lipídico sérico sofrerá alterações e estas podem incluir aumento do colesterol total (CT), do triglicérides (TG), do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e diminuição do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) (BAYNES; DOMINICZAK, 2010, p. 680).

De acordo com a sua etiologia, as dislipidemias podem ser caracterizadas como primárias ou secundárias. As causas primárias do distúrbio lipídico estão relacionadas com fatores genéticos ou não tem causa aparente e as causas secundárias da dislipidemia é decorrente de hábitos alimentares, estilo de vida muitas vezes inadequado, de certas condições crônicas (diabetes mellitus, obesidade, hipotireoidismo) ou de medicamentos como os diuréticos, beta bloqueadores, anticoncepcionais, corticosteroides e anabolizantes (FALUDI *et al.*, 2017).

As dislipidemias primárias podem ainda ser classificadas de acordo com suas características genóticas e fenóticas. Relacionado ao genótipo, estas podem obter a subclassificação em monogênicas (uma mutação envolvida) e poligênicas (múltiplas mutações envolvidas). A respeito do fenótipo, subclassificadas (classificação laboratorial) ao utilizar os marcadores bioquímicos como o Colesterol Total (CT), HDL-C, LDL-C e Triglicérides (TG), e divididas em quatro perfis distintos: **hipercolesterolemia isolada** - Elevação isolada do colesterol total (CT), em geral representada por aumento do LDL-colesterol (LDL-C), **hipertrigliceridemia isolada** - Elevação isolada dos triglicerídeos, em geral representada por aumento das VLDL, ou dos quilomícrons, ou de ambos, **hiperlipidemia mista** - Valores aumentados do CT e dos triglicerídeos e **diminuição isolada dos níveis de HDL**, com associação do aumento dos níveis de LDL e/ou dos níveis de TG (SOCIEDADE, 2013).



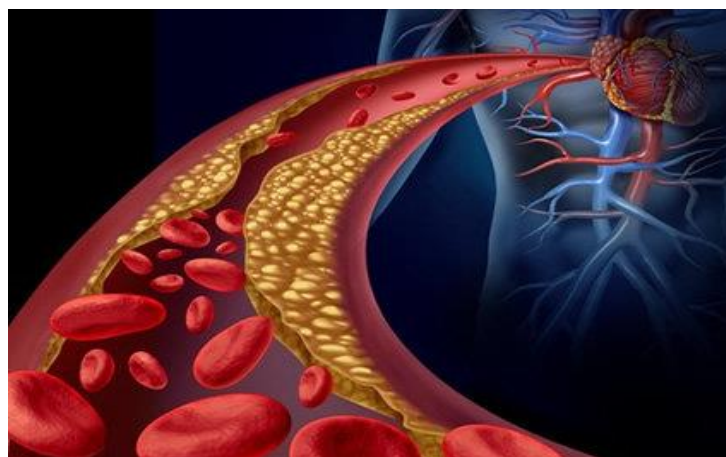
As dislipidemias secundárias se apresentam associadas a algum transtorno metabólico de base, como a diabetes mellitus tipo 2 (BURNS *et al.*, 2014), a hipertensão arterial sistêmica (CORRÊA-CAMACHO, 2007), síndrome metabólica e obesidade (LOTTENBERG; GLEZER; TURATTI, 2007), à terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) de pacientes HIV/AIDS (NSAGHA *et al.*, 2015) e a fatores ambientais como tabagismo, hábitos alimentares e estresse.

#### 2.2.4 Aterogênese

A lesão aterosclerótica é a anormalidade mais comum encontrada nas artérias o que leva à uma inflamação crônica, levando a uma série de complicações circulatórias (CORRÊA-CAMACHO, 2007), isto moderniza a visão antiga da placa como uma estrutura inerte de lipídios acumulados, substituindo-a pela visão de um centro vivo e turbulento de reações inflamatórias (ROCHA; AGUIAR, 2020) acomete principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre, segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2013).

A agressão ao endotélio vascular culmina na formação da placa aterosclerótica, esse processo é desencadeado devido a diversos fatores de risco como hipertensão arterial, tabagismo ou elevação de lipoproteínas aterogênicas (LDL, IDL, VLDL, remanescentes de quilomícrons). A aterogênese é desencadeada principalmente pelo acúmulo das lipoproteínas, como pode ser visto na figura 4, presente na parede arterial e esse acúmulo é diretamente proporcional à concentração dessas lipoproteínas no plasma (SOCIEDADE, 2013).

**Figura 6- Fluxo sanguíneo com a aterosclerose**



Fonte: ABCMED (2016)

O perfil fenotípico da dislipidemia aterogênica é bastante objetivo e facilmente reconhecido, sendo comumente caracterizado por uma elevação das concentrações de CT juntamente com o aumento dos níveis de triglicerídeos e LDL, e da diminuição dos níveis de HDL (NÚÑEZ-CORTÉS; PEDRO-BOTET; PINTÓ, 2010). A dislipidemia aterogênica muitas vezes não tem um curso favorável devido ao seu diagnóstico tardio e início assintomático (SOCIEDADE, 2013).

Aterogênico é todo processo capaz de gerar alterações de cunho degenerativo nas paredes das artérias. O endotélio arterial em estado saudável repele as células circulantes no sangue e é fortemente antitrombótico. Na aterogênese, uma agressão endotelial permite o depósito de lipídeos na camada íntima do vaso, o que promove a formação de placas de ateroma, acompanhadas por uma reação inflamatória local (BAYNES; DOMINICZAK, 2010).

Em condições fisiológicas normais e a fim de manter a hemodinâmica, o endotélio vascular promove alterações funcionais adaptativas por meio da liberação de substâncias com propriedades antiaterogênicas, sendo o óxido nítrico (NO) a principal delas. O NO, em condições ideais, limita o recrutamento vascular de leucócitos, o que impede sua adesão à parede vascular e conseqüentemente inibe a agregação plaquetária, o que evita a formação de trombos (BAHIA *et al.*, 2004).

Podemos dizer que no início trata-se mais de um dano funcional do que estrutural. O endotélio perde sua habilidade de repelir as células inflamatórias circulantes no sangue e passa a permitir a sua adesão na parede vascular, o que o torna permeável às lipoproteínas, culminando, a longo prazo, em dano estrutural (MAHLEY *et al.*, 1984).

O aumento da permeabilidade endotelial favorece a entrada da LDL-C para a região íntima vascular, onde lá permanecerão acumuladas e sofrerão oxidação, visto que não são capazes de serem absorvidas (JORGE, 1997). Um fator que tem sido apontado como desencadeante para aterogênese é o acúmulo de LDL, unido à proliferação de células para a luz do vaso arterial, por meio da promoção de reação inflamatória local exacerbada (CORRÊA-CAMACHO, 2007).

Unido a isto, o aumento da concentração de LDL nativa no interior da célula endotelial promove um maior consumo de NO e uma maior produção de radicais livres (JORGE, 1997), os quais, por sua vez, promovem a oxidação da LDL-C acumulada, formando a LDL oxidada (LDLox) que são partículas que possuem potencial aterogênico acentuado e elevada citotoxicidade. A citotoxicidade da LDLox agrava a

disfunção endotelial, gerando a expressão de quimiocinas pelas células lesionadas do endotélio, favorecendo o recrutamento de neutrófilos para o interior do vaso sanguíneo (BAHIA, 2004).

Paralelamente, a LDLox estimula também a migração de monócitos e sua diferenciação em macrófagos, os quais endocitam as partículas oxidadas e promovem a formação das células espumosas – componentes essenciais da placa aterosclerótica (NAKAJIMA; NAKANO; TANAKA, 2006). A endocitose das LDLox exerce papel ambíguo na fisiopatologia da doença: enquanto possui teor protetor por conta da remoção das partículas oxidadas, o mesmo processo também induz a produção dos mesmos radicais livres que são responsáveis por agravar a lesão endotelial, conseqüentemente promovendo a expressão de mais quimiocinas, as quais, por sua vez, irão recrutar novos monócitos e estimular a projeção das células musculares lisas para a luz do vaso, estabelecendo o dano estrutural. Isto desencadeia um processo sistêmico que envolve proteínas da coagulação e promove a evolução da lesão aterosclerótica por meio do perpetuamento do processo inflamatório (CÔRREA-CAMACHO, 2007).

## **2.2.5 Novos Biomarcadores**

### **2.2.5.1 Proteína C Reativa**

A proteína C Reativa é uma proteína de fase aguda produzida pelo fígado sob estímulo primário da IL-6, que é um marcador inflamatório (STEFFEL; LUSCHER, 2009), conhecida desde o início do século passado, no entanto, sua utilização como marcador de risco cardiovascular veio a se consolidar nos últimos anos a partir da descoberta de que a aterosclerose possui um forte componente inflamatório em sua etiologia. Desta forma, a determinação da PCR-ultrasensível é uma importante ferramenta diagnóstica na predição de algumas doenças cardiovasculares (THOMASI; BATISTELLA; DE BEM, 2007).

Além das citocinas, a proteína C reativa (PCR), é alvo de vários estudos na patogênese da aterosclerose. Outros aspectos estão sendo investigados, pois além de exercer o papel clássico de opsonização de antígenos, há evidências de que o aumento dessa proteína nas condições de obesidade, inflamação, síndrome metabólica, diabetes e hipertensão arterial (RIDKER; STAMPFER; RIFAI, 2001) a

coloca como um marcador de risco preditivo para doenças cardiovasculares (YEH *et al.*, 2001).

Durante a resposta inflamatória da aterosclerose detectou-se o envolvimento da PCR no processo de disfunção endotelial induzindo a produção de moléculas de adesão e quimiocinas pelas células endoteliais o que propicia a ligação de monócitos ao endotélio e leva a formação de células espumosas (PASCERI *et al.*, 2001). Logo, a PCR promove amplificação da resposta imune levando ao aumento do dano tecidual.

A PCR na aterosclerose sofre uma produção extra-hepática (YASOJIMA *et al.*, 2001). Há uma expressão significativa de mRNA para PCR nas placas ateroscleróticas e a presença dessa proteína pode ser detectada tanto nas células musculares lisas quanto nos macrófagos, mostrando que a sua produção local está aumentada (YASOJIMA *et al.*, 2001).

Outros dados também demonstram que essa proteína pode ser expressa em células mononucleares periféricas, células das artérias coronárias e células epiteliais de rins. Assim, considera-se que a PCR pode agir localmente sobre as células endoteliais, monócitos e macrófagos ou células musculares lisas de maneira autócrina e parácrina. Além disso, a PCR atua como um fator ativador do sistema complemento promovendo a formação do complexo de ataque à membrana, com consequente lise e morte celular na placa aterosclerótica, sendo esse processo autotóxico e precursor dos eventos trombóticos hepática (YASOJIMA *et al.*, 2001).

Outro papel interessante e recentemente atribuído a essa proteína é o aumento da expressão de LOX-1, induzindo a disfunção endotelial e a geração de ânions superóxidos (LI *et al.*, 2004).

Desta forma, podemos concluir que o papel da PCR na aterosclerose é muito mais complexo e que essa proteína está realmente envolvida na progressão da doença, não sendo simplesmente só um marcador inflamatório, mas um fator de risco (DE MAAT; TRION, 2004). O que leva aos pesquisadores considerá-las como potenciais marcadores inflamatórios que poderiam auxiliar na detecção de indivíduos que apresentem riscos e complicações vasculares. Nesse sentido, a PCR, cujos níveis encontram-se elevados na aterosclerose, é amplamente avaliada como um potente indicador real de complicações na aterosclerose (TZOULAKI *et al.*, 2005).

#### 2.2.5.2 Interleucina 6 (IL-6)

A IL-6 é uma citocina que atua na resposta imune inata e na adaptativa. É sintetizada por fibroblastos, monócitos, células endoteliais e por outras células em resposta a microrganismos, e exerce estímulo sobre citocinas, principalmente interleucina-1 (IL-1) e TNF- $\alpha$  (SOUZA *et al.*, 2008). É considerada um importante marcador inflamatório já que está envolvida em uma série de atividades imunológicas, em especial a síntese de substâncias de fase aguda pelo fígado, estando envolvida na regulação metabólica da PCR, como já foi citado anteriormente (TONET *et al.*, 2008).

A IL-6 é amplamente expressa durante uma reação inflamatória consequentemente, seu receptor (gp130) também é altamente expresso, produzindo efeitos indesejáveis em vários órgãos (TONET *et al.*, 2008). A IL-6, é expressa em níveis altos durante uma infecção, um trauma ou devido à outros fatores estressantes, mas normalmente é expressa em níveis baixos. Entre os vários fatores que regulam a expressão do gene da IL-6, estão o estrógeno e a testosterona. Após a menopausa ou a andropausa, os níveis séricos de IL-6 são elevados mesmo na ausência de infecção, trauma ou estresse (ERSHLER; KELLER, 2000).

A IL-6 desempenha papel importante no processo de ruptura ou erosão da placa de aterosclerose, e tem seus valores séricos aumentados nesses eventos (SOUZA *et al.*, 2008). Esse aumento pode estar relacionado ao aumento da PCR, já que a IL-6 promove a síntese hepática dessa proteína; porém, também a PCR tem seu efeito aterogênico, mediado em parte pela síntese de IL-6. Em homens sem comorbidades, níveis elevados de IL-6 estão associados ao risco aumentado de futuras isquemias miocárdicas (LINDMARK *et al.*, 2020). Os marcadores inflamatórios já estão bem estabelecidos no desenvolvimento da doença aterosclerótica e são úteis na predição de risco cardiovascular entre os indivíduos de meia idade (ATHYROS *et al.*, 2009). Em pacientes com 65 anos ou mais, IL-6 e TNF- $\alpha$  têm se mostrado bons preditores de eventos cardiovasculares.

Na literatura ainda não há consenso sobre métodos de dosagem e valores de referência para a IL-6, observando-se os diversos trabalhos que utilizaram esse marcador e que foram pesquisados nesta revisão. A utilização rotineira das dosagens de citocinas, como a IL-6 e outros marcadores de atividade inflamatória como a PCR, ainda depende de mais observações, uma vez que são metodologias de custo elevado, porém através de estudos realizados, foi detectado que pacientes com níveis

elevados de IL-6 tinham valor preditivo de risco na ocorrência de eventos cardiovasculares até duas vezes maior que os pacientes com níveis normais (RIDKER *et al.*, 2000).

#### 2.2.5.3 ANGPTL 4

As proteínas angiopoietinas-like (ANGPTLs, do inglês *angiopoietin-like proteins*) foram identificadas como proteínas estruturalmente semelhantes a angiopoietina. São descritas oito ANGPTLs e sua nomenclatura varia de 1 a 8. Em especial, a ANGPTL3 e a ANGPTL4 estão envolvidas no metabolismo lipídico e tem sido utilizadas como novos potenciais alvos terapêuticos (SANTULLI, 2014).

A ANGPTL4 é produzida em vários órgãos e tecidos, tais como fígado, tecido adiposo, cérebro, intestino, tireoide, rim e coração (ORTEGA-SENOVILLA *et al.*, 2013). Uma variedade de funções é atribuída a ANGPTL4, incluindo sua influência no metabolismo lipídico (SANTULLI, 2014). Evidências indicam que a ANGPTL4 também é um inibidor da LPL, de modo que a ANGPTL4 suprime a liberação de ácidos graxos não-esterificados e captação pelos tecidos. Além disso, a ANGPTL4 aumenta a lipólise intracelular de triglicerídeos nos adipócitos, aumentando as concentrações plasmáticas de ácidos graxos não esterificados (MANDARD *et al.*, 2006). A expressão de ANGPTL4 ocorre por indução sinérgica dos receptores ativados pelos proliferadores de peroxissoma lipídico (PPAR, do inglês *Peroxisome Proliferator Activated Receptor*) alfa, beta e gama (MANDARD *et al.*, 2006).

Um estudo sugeriu o envolvimento da ANGPTL4 na fisiopatologia da aterosclerose, em que uma análise de microarray demonstrou que níveis de ANGPTL4 estão elevados em placas de artérias carótidas com alto grau de calcificação (KATANO; YAMADA, 2014). ANGPTL4 e ANGPTL3 compartilham muitas similaridades. No entanto, por sua expressão tecidual mais ampla (SANTULLI, 2014), a ANGPTL4 é considerada um inibidor autócrino/parácrino da LPL (LI, 2006), sendo que, esta última tem como função a depuração lipídica. Sendo assim, o acetato e o propionato, conhecidos por serem AGCC, aumentariam a produção da ANGPTL4 e, por consequência, haveria a inibição da LPL, não havendo assim a depuração lipídica, o que manteria o nível do colesterol total aumentado ou mesmo estacionado, como no presente estudo (DIJK; KERSTEN, 2014).

#### 2.2.5.4 Metaloproteinases De Matriz

As metaloproteinases de matriz (MMP) são endoproteases zinco-dependentes, com atividade colagenase e/ou gelatinase, exercendo importante papel na clivagem de componentes de matriz extracelular. Essas enzimas estão envolvidas na patogênese de um amplo espectro de desordens cardiovasculares (BENJAMIN; KHALIL, 2012). Desde a sua primeira descrição, em 1962, já são reconhecidos 28 membros dessa superfamília de enzimas. Elas são subgrupadas com base na especificidade do substrato e na sua estrutura (DA SILVA; MORESCO, 2011). As MMP são capazes de degradar componentes da matriz extracelular, tais como colágeno, proteoglicanas, elastina, fibronectina e outras glicoproteínas (BERG; MIKSZTOWICZ; SCHREIER, 2011).

A placa ateromatosa demonstra intenso processo inflamatório e apresenta grande vulnerabilidade à ruptura. Nesse meio inflamatório, os macrófagos secretam MMP que promove a degradação dos componentes colagenosos da cápsula fibrosa, isso faz com que haja o comprometimento da estabilidade da placa e a infringe a integridade da membrana basal do endotélio. Com isso há maior predisposição à ruptura da placa ateromatosa o que leva ao desencadeamento de eventos cardiovasculares importantes, tais como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico (BERG; MIKSZTOWICZ; SCHREIER, 2011).

Na última década, as MMP têm sido estudadas na patogênese da aterosclerose e de eventos cardiovasculares, devido ao aumento de sua taxa e por apresentar importante papel na diferenciação, proliferação e migração celular, bem como no remodelamento vascular. As MMP-2 e MMP-9 são as principais gelatinases envolvidas na formação e desestabilização da placa ateromatosa. Análises de placas de ateroma humanas demonstram que a MMP-9 é cataliticamente ativa e pode então contribuir para a desestabilização da matriz extracelular que leva à ruptura da placa durante a aterotrombose (GOUGH *et al.*, 2006). Outras evidências sugerem que a elevada expressão local de MMP-9 promova a formação de trombos intravasculares através da expressão aumentada de fator tecidual, com conseguinte ativação da cascata de coagulação. Esses dados comprovam um importante papel para a MMP-9 servindo como um detector dessa doença, da aterosclerose, em diferentes estágios.

### 2.2.5.5 Homocisteína

Homocisteína é um metabólito intermediário na conversão de metionina a cisteína. A alta desse metabólito, hiper-homocisteinemia pode ocorrer por defeitos enzimáticos (como a metionina sintetase) ou pela falta de vitaminas nas vias de metabolização de homocisteína. No ano de 1969, foi relacionado pela primeira vez os altos níveis de homocisteína com a aterosclerose (MCCULLY, 1996). Desde que foi feita esta correlação vários estudos tentam explicar a relação da hiper-homocisteneimia com as doenças ateroscleróticas (GUERZONI *et al.*, 2009).

A hiper-homocisteneimia ocorre quando os níveis de homocisteína estão acima de  $15\mu\text{mol/l}$  (BISELLI *et al.*, 2009). De acordo com um estudo de coorte em pacientes chineses, foi observado que há uma associação entre hiper-homocisteinemia e o risco de doença arterial coronariana e morte (SUN *et al.*, 2009), como também foi demonstrado por estudos realizados com mulheres saudáveis e mulheres na pós-menopausa (ZYLBERSTEIN *et al.*, 2004).

Ainda não se sabe muito bem o mecanismo ao qual a hiper-homocisteinemia induz o desenvolvimento de lesões vasculares. Existem evidências experimentais que sugerem que a homocisteína pode estar relacionada com a aterogênese e trombogênese, levando à hiperplasia da célula muscular e fibrose. Concentrações anormais de homocisteína podem resultar da interação de fatores genéticos e nutricionais (BISELLI *et al.*, 2009).

A enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), que é importante no metabolismo da homocisteína, apresenta diminuição da atividade devido à um polimorfismo na posição 677 do gene MTHFR e isso proporciona um aumento da homocisteína. Detectou-se que a variante alélica MTHFR 677T tem sido encontrada com alta frequência em pacientes com doenças vasculares (BISELLI *et al.*, 2009). O alelo polimórfico MTHFR 677T já foi associado com doenças vasculares, aterosclerose de carótida, doença arterial obstrutiva e infarto do miocárdio (JEE *et al.*, 2002).

Um estudo demonstrou que 49,7% dos pacientes com doença arterial coronariana e 45,2% dos pacientes-controle apresentavam concentrações de homocisteína superior a  $15\mu\text{mol/l}$ , porém essa diferença não foi significativa (BISELLI *et al.*, 2009). Mas há um outro estudo que mostrou uma diferença significativa em



concentrações de homocisteína entre o grupo-controle e o grupo com aterosclerose grave (LIMA *et al.*, 2007).

Esses autores também observaram uma correlação positiva entre níveis mais altos de homocisteína e doença arterial coronariana (CINGOZBAY *et al.*, 2002). A associação entre homocisteína e lesão na camada média foi vista em uma grande meta-análise, indicando uma associação entre homocisteína e doença coronariana e acidente vascular encefálico, tendo maiores efeitos em jovens especialmente e em mulheres (KNOFLACH *et al.*, 2009). Logo, níveis altos de homocisteína podem levar a doença aterosclerótica. Estudos observacionais demonstraram que o nível plasmático total de homocisteína é um preditor de eventos cardiovasculares (GUERZONI *et al.*, 2009)

#### 2.2.5.6 Fator De Necrose Tumoral (TNF)-Alfa

Trata-se de uma citocina inflamatória produzida por diferentes tipos de células. Ele é secretado por macrófagos, linfócitos e monócitos, sendo seu principal efeito fisiológico promover a resposta imune e inflamatória (PARAMESWARAN; PATIAL, 2010). É secretado em condições de obesidade e pacientes com resistência insulínica, não somente iniciando, mas também propagando a formação de lesão aterosclerótica (HOTAMISLIGIL *et al.*, 1995).

Além de ser o principal modulador da produção de citocinas inflamatórias, o TNF- $\alpha$  estimula a transdução de sinal de mediadores lipídicos como prostanoídes e fator ativador de plaquetas (VYKOUKAL; DAVIES, 2011). O TNF- $\alpha$  ao interagir com receptores de células endoteliais vasculares, promove o aumento na permeabilidade vascular. Após sua expressão, liga-se a receptores específicos transmembranas ativando diferentes cascatas de sinalização e, conseqüentemente, múltiplas respostas biológicas (BARBOSA *et al.*, 2011).

A TNF-alfa participa da aceleração da aterogênese por meio da indução da expressão de VCAM-1 (molécula de adesão de célula vascular-1), ICAM-1 (molécula de adesão intercelular-1), MCP-1 e E-selectina (HOTAMISLIGIL *et al.*, 1995), pois estes parecem ter um papel importante na aderência dos leucócitos presentes no ateroma nascente. Com a adesão dos leucócitos à camada endotelial ativada, ocorre transmigração dos mesmos, por diapedese, entre as células intactas, iniciando-se o processo aterosclerótico (DA SILVA; MORESCO, 2011).

O TNF- $\alpha$  produzido em grandes quantidades, provoca a perda das propriedades anticoagulantes normais do endotélio (VADDI *et al.*, 1994), além de reduzir a biodisponibilidade do óxido nítrico nas células endoteliais e prejudica a vasodilatação endotélio dependente, promovendo assim a disfunção endotelial. Ele é capaz de provocar a apoptose nas células endoteliais, contribuindo para a injúria endotelial (HOTAMISLIGIL *et al.*, 1995).

### 3 CONCLUSÃO

A partir do vasto conteúdo recrutado para elaboração desse trabalho, podemos concluir que nos últimos anos houve a consolidação da descoberta de que a aterosclerose possui um forte componente inflamatório em sua etiologia. Isto moderniza a visão antiga da placa como uma estrutura inerte de lipídios acumulados, substituindo-a pela visão de um centro vivo e turbulento de reações inflamatórias.

Apesar de ainda controversa, é indicado como altamente relevante o emprego desses marcadores não tradicionais, que o trabalho buscou elucidar, para descoberta da aterosclerose e na avaliação do risco cardiovascular do paciente. A elucidação desses biomarcadores é capaz de prever síndromes metabólicas, como por exemplo a Dislipidemia Aterogênica. Isso permite um aumento nas buscas para diagnóstico, além de podermos identificar em qual estágio de desenvolvimento encontra-se esta placa. Apesar de tantos aspectos positivos listados na literatura, ainda não há relatos de como será a aplicabilidade desses marcadores/biomarcadores na prática clínica.

As dosagens séricas de citocinas pró-inflamatórias, como TNF alfa também é estudada como marcador em potencial. Os resultados de alguns estudos mostraram que há um significativo aumento dos níveis dessa citocina, principalmente nas síndromes coronarianas agudas (HEESCHEN *et al.*, 2003). Porém, por apresentarem uma meia-vida curta, os seus níveis podem tornar-se indetectáveis assim que atingem a circulação sanguínea, o que levou a uma perda de expectativa por parte dos pesquisadores a considerá-las como marcadores importantes no processo (FIOTTI *et al.*, 1999). No entanto, estudos mais recentes, apontam a dosagem plasmática de IL-6, da PCR indicadores valiosos para doença arterial periférica.

As Metaloproteinases de Matriz com ênfase na sua conformação MMP-9, é cataliticamente ativa durante o processo de formação da placa e pode então contribuir para a desestabilização da matriz extracelular que leva à ruptura da placa, ocasionando maior predisposição ao desencadeamento de eventos cardiovasculares importantes, tais como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico. Logo, concluímos que a percepção desse marcador evitaria o desenvolvimento de eventos cardiovasculares, possibilitando um melhor direcionamento para tratamento, pois já saberíamos os possíveis riscos futuros.

A homocisteína é descrita em diversos trabalhos como preditor de eventos cardiovasculares, porém sua associação é controversa em alguns estudos, uma vez que ainda não se sabe muito bem o mecanismo ao qual a hiper-homocisteinemia induz o desenvolvimento de lesões vasculares. São ainda necessários grandes ensaios clínicos para definir sua real utilização para marcador de risco, bem como seu papel na fisiopatogenia da aterosclerose, porém trata-se de marcador que se mais bem estudado, poderá auxiliar em uma melhor descoberta dessa patologia.

A ANGPTL4 apresenta correlação com a fisiopatologia da aterosclerose, pois é considerada um inibidor da LPL, conseqüentemente vimos que há a perda da depuração lipídica. Sendo assim, manteria o nível do colesterol total aumentado ou mesmo estacionado.

O método mais usado e mais vantajoso financeiramente é a dosagem de lipídios e métodos tradicionais de fatores de risco, que é o que vem sendo feito há anos. A partir de diversos trabalhos que auxiliaram a compor este, observamos que esses outros marcadores de aterosclerose elucidados nesta pesquisa possibilita uma melhora na análise da severidade da placa aterosclerótica. Espera-se para os próximos anos, que os marcadores descritos neste trabalho sirvam como meios para auxiliar no acompanhamento e prevenção desses pacientes, uma vez que apresentam uma associação relativa com a patologia, necessitada de maiores estudos e técnicas de avaliação laboratorial.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABADI, L. B.; BUDEL, J. M. Aspectos Clínicos laboratoriais das dislipidemias. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 1, n. 5, 2011.

ABCMED, 2016. **Obstrução da carótida - Como é? Por que acontece? Como prevenir?** Disponível em: <https://www.abc.med.br/p/sinais.-sintomas-e-doencas/1278978/obstrucao-da-carotida-como-e-por-que-acontece-como-prevenir.htm>. Acesso em: 7 out. 2020.

ATHYROS, V. G.; TZIOMALOS, K. O. N. S. T. A. N. T. I. N. O. S.; KARAGIANNIS, A.; MIKHAILIDIS, D. P. The JUPITER trial results boost the evidence for the use of hsCRP as a treatment target and as part of the assessment of vascular risk: time for new guidelines. **Hellenic Journal of Cardiology**, v. 50, n. 2, p. 89-91, 2009

BAHIA, L.; GUILHERME, L.; AGUIAR, K.; VILLELA, N. R.; BOTTINO, D.; BOUSKELA, E. Endotélio e aterosclerose. **Revista da SOCERJ**. n. 17, p. 26-32, 2004.

BARBOSA, M. L. D. C.; FUMIAN, M. M.; MIRANDA, A. L. P. D.; BARREIRO, E. J.; LIMA, L. M. Therapeutic approaches for tumor necrosis factor inhibition. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 47, n. 3, p. 427-446, 2011.

BAYNES, J. W.; DOMINICZAK, M. H. **Bioquímica Médica**. 3. ed. [S. l.]: Elsevier, 2011. 680 p. Disponível em: <[https://books.google.com.br/books?hl=ptBR&lr=&id=ZVs04p00\\_cAC&oi=fnd&pg=PT65&dq=bioquimica+m%C3%A9dica+baynes&ots=CGMtk8CDj0&sig=VIHWI1Nti\\_K1DUxBfNW0BhuV5U#v=onepage&q=bioquimica%20m%C3%A9dica%20baynes&f=false](https://books.google.com.br/books?hl=ptBR&lr=&id=ZVs04p00_cAC&oi=fnd&pg=PT65&dq=bioquimica+m%C3%A9dica+baynes&ots=CGMtk8CDj0&sig=VIHWI1Nti_K1DUxBfNW0BhuV5U#v=onepage&q=bioquimica%20m%C3%A9dica%20baynes&f=false)>. Acesso em: 9 jul. 2020.

BENJAMIN, M. M.; KHALIL, R. A. Matrix metalloproteinase inhibitors as investigative tools in the pathogenesis and management of vascular disease. In: **Matrix metalloproteinase inhibitors**. n. 103, p. 209-279, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22642194/>. Acesso em: 10 out. 2020.

BERG, G.; MIKSZTOWICZ, V.; SCHREIER, L. Metalloproteinases in metabolic syndrome. **Clinica Chimica Acta**, v. 412, n. 19-20, p. 1731-1739, 2011.

BISELLI, P. M.; GUERZONI, A. R.; GOLONI-BERTOLLO, E. M.; GODOY, M. F. D.; ABOU-CHAHLA, J. A. B.; PAVARINO-BERTELLI, É. C. Variabilidade genética MTHFR no desenvolvimento da doença arterial coronária. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 3, p. 274-278, 2009.

BURNS, S. F.; LEE, S.; BACHA, F.; TFAYLI, H.; HANNON, T. S.; ARSLANIAN, S. A. Pre-diabetes in overweight youth and early atherogenic risk. **Metabolism**, v. 63, n. 12, p. 1528-1535, 2014.

CEZÁRIO, A. C.; MOURA, L.; MORAIS NETO, O. L.; SILVA JR, J. B. A vigilância, o controle e a prevenção das doenças crônicas não transmissíveis: DCNT no contexto do sistema único de saúde brasileiro: situação e desafios atuais. **Brasília: Ministério**

da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação da Saúde, 2005.

CHAMPE, P. C. **Bioquímica Ilustrada**. 3. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, p. 533, 2006.

CHORILLI, M; RIMÉRIO, T. C.; DE OLIVEIRA, A. G.; Scarpa, M. V. Estudo da estabilidade de lipossomas compostos de fosfatidilcolina de soja e fosfatidilcolina de soja hidrogenada adicionados ou não de colesterol por método turbidimétrico. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 1, p. 31, 2007.

CINGOZBAY, B. Y.; YIGINER, O.; CEBECI, B. S.; KARDESOGLU, E.; DEMIRALP, E.; DINCTURK, M. Role of homocysteine for thromboembolic complication in patients with non-valvular atrial fibrillation. **Blood coagulation & fibrinolysis**, v. 13, n. 7, p. 609-613, 2002.

CORRÊA-CAMACHO, C. R.; DIAS-MELICIO, L. A.; SOARES, A. M. V. C. Aterosclerose, uma resposta inflamatória. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 14, n. 1, p. 41-48, 2007.

DA MOTTA, N. A. V.; FUMIAN, M. M.; DE CASTRO, J. P.; DE BRITO, F. C. F. Inflamação e aterosclerose: novos biomarcadores e perspectivas terapêuticas. **Revista Brasileira de Cardiologia** v. 26, n. 5, p. 390-99, 2013.

DA SILVA, S. H.; MORESCO, R. N. Cardiac biomarkers for assessment of acute coronary syndrome [Abstract in English]. **Scientia Medica**, v. 21, n. 3, p. 132-142, 2011.

DE MAAT, M. P. M.; TRION, A. C-reactive protein as a risk factor versus risk marker. **Current opinion in lipidology**, v. 15, n. 6, p. 651-657, 2004.

DIJK, W.; KERSTEN, S. Regulação da lipase de lipoproteína por Angptl4. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 25, n. 3, pág. 146-155, 2014.

ERSHLER, W. B.; KELLER, E. T. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. **Annual Review of Medicine**, v. 51, n. 1, p. 245-270, 2000.

FALUDI, A. A.; IZAR, M. C. D. O.; SARAIVA, J. F. K.; CHACRA, A. P. M.; BIANCO, H. T.; AFIUNE NETO, A.; BERTOLAMI, A.; PEREIRA, A. C.; LOTTENBERG, A. M.; SPOSITO, A. C.; CHAGAS, A. C. P.; CASELLA FILHO, A.; SIMÃO, A. E.; ALENCAR FILHO, A. C.; CARAMELLI, b.; MAGALHÃES, C. C.; NEGRÃO, C. E.; FERREIRA, C. E. F.; SCHERR, C.; FEIO, C. M. A.; KOVACS, C.; Araújo DB, CALDERARO, D., GUALANDRO, D. M.; MELLO JUNIOR, E. P.; ALEXANDRE, E. R. G.; SATO, I.E.; MORIGUCHI, E. H.; RACHED, F. H.; SANTOS, F. C.; CESENA, F. H. Y.; FONSECA, F. A. H.; FONSECA, H. A. R.; XAVIER, H. T.; PIMENTEL, I. C.; GIULIANO, I. C. B.; ISSA, J. S.; DIAMENT, J.; PESQUERO, J. B.; SANTOS, J. E.; FARIA NETO, J. R.; MELO FILHO, J. X.; KATO, J. T.; TORRES, K. P.; BERTOLAMI, M. C.; ASSAD, M. H. V.; MINAME, M. H.; SCARTEZINI, M.; FORTI, N. A.; COELHO, O. R.; MARANHÃO, R. C.; SANTOS FILHO, R. D.; ALVES, R. J.; CASSANI, R. L.; BETTI, R. T. B.; CARVALHO, T.; MARTINEZ, T. L. R.; GIRALDEZ, V. Z. R.; SALGADO FILHO, W.

Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose–2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 2, p. 1-76, 2017.

FIOTTI, N.; GIANANTE, C.; PONTE, E.; DELBELLO, C.; CALABRESE, S.; ZACCHI, T.; DOBRINA, A.; GUARNIERI, G. Aterosclerose e inflamação. Padrões de regulação de citocinas em pacientes com doença arterial periférica. **Atherosclerosis**, v. 145, n. 1, pág. 51-60, 1999.

FONSECA, F. A.H. Pharmacokinetics of statins. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 85, p. 9-14, 2005.

GALKINA, E.; LEY, K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. **Annual review of immunology**, v. 27, 2009.

GUERZONI, A. R.; BISELLI, P. M.; DE GODOY, M. F.; SOUZA, D. R. S.; HADDAD, R.; EBERLIN, M. N.; PAVARINO-BERTELLI, E. C.; GOLONI-BERTOLLO, E. M. homocisteína e Polimorfismos dos genes MTHFR e VEGF: impacto na doença Arterial Coronariana. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 92, n. 4, p. 263-268, 2009.

GOUGH, P. J.; GOMEZ, I. G.; WILLE, P. T.; RAINES, E. W. Macrophage expression of active MMP-9 induces acute plaque disruption in apoE-deficient mice. **The Journal of clinical investigation**, v. 116, n. 1, p. 59-69, 2006.

HEESCHEN, C.; DIMMELER, S.; HAMM, C. W.; FICHTLSCHERER, S.; BOERSMA, E.; SIMOONS, M. L.; ZEIHNER, A. M. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. **Circulation**, v. 107, n. 16, p. 2109-2114, 2003.

HOTAMISLIGIL, G. S.; ARNER, P.; CARO, J. F.; ATKINSON, R. L.; SPIEGELMAN, B. M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. **The Journal of clinical investigation**, v. 95, n. 5, p. 2409-2415, 1995.

JEE, S.; SONG, K.; SHIM, W.; KIM, H.; SUH, I.; PARK, J.; BEATY, T. H. Major gene evidence after MTHFR-segregation analysis of serum homocysteine in families of patients undergoing coronary arteriography. **Human genetics**, v. 111, n. 2, p. 128-135, 2002.

JORGE, P. A. R. Endotélio, lípidos e aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.68, n.2, p.129-134, 1997.

KATANO, Hiroyuki; YAMADA, Kazuo. Upregulation of ANGPTL4 messenger RNA and protein in severely calcified carotid plaques. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 23, n. 5, p. 933-947, 2014.

KNOFLACH, M.; KIECHL, S.; PENZ, D.; ZANGERLE, A.; SCHMIDAUER, C.; ROSSMANN, A.; ROBATSCHER, P. Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in young women: atherosclerosis risk factors in female youngsters (ARFY study). **Stroke**, v. 40, n. 4, p. 1063-1069, 2009.

LACERDA, L. H. G.; RESENDE, R. R. O que é hipertensão?. *In: O QUE é hipertensão?*. 2. ed. [S. l.]: Edição Avulsa, 10/09/2014. v. 1. Controlando o colesterol. Disponível em: <https://www.nanocell.org.br/o-que-e-hipertensao-3o-capitulo-controlando-o-colesterol/>. Acesso em: 28 out. 2020.

LI, L.; ROUMELIOTIS, N.; SAWAMURA, T.; RENIER, G. C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction. **Circulation Research**, v. 95, n. 9, p. 877-883, 2004.

LI, C. Genética e regulação de proteínas semelhantes à angiopoietina 3 e 4. **Opinião atual em lipidologia**, v. 17, n. 2, pág. 152-156, 2006.

LIMA, W. A.; GLANNER, M. F.; Principais Fatores de Risco Relacionados às doenças Cardiovasculares. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**, v. 8, n.1, p. 96-104, 2006.

LIMA, E. S.; COUTO, R. D. Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 3, p. 169-178, 2006.

LIMA, L. M., CARVALHO, M. D. G.; FERNANDES, A. P.; SABINO, A. D. P.; LOURES-VALE, A. A.; FONSECA NETO, C. P. D.; SOUSA, M. O. Homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase in subjects undergoing coronary angiography. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, n. 2, p. 167-172, 2007.

LINDMARK, E.; DIDERHOLM, E.; WALLENTIN, L.; SIEGBAHN, A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. **Jama**, v. 286, n. 17, p. 2107-2113, 2001.

LOTTENBERG, S. A.; GLEZER, A.; TURATTI, L. A. Metabolic syndrome: identifying the risk factors. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 5, p. S204-S208, 2007.

LUO, M.; JI, Y.; LUO, Y.; LI, R.; FAY, W. P.; WU, J. Plasminogen activator inhibitor-1 regulates the vascular expression of vitronectin. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 15, n. 12, p. 2451-2460, 2017.

MANDARD, S.; ZANDBERGEN, F.; VAN STRATEN, E.; WAHLI, W.; KUIPERS, F.; MÜLLER, M.; KERSTEN, S. O fator adiposo induzido pelo jejum / proteína semelhante à angiopoietina 4 está fisicamente associado às lipoproteínas e governa os níveis plasmáticos de lipídios e a adiposidade. **Journal of Biological Chemistry**, v. 281, n. 2, pág. 934-944, 2006.

MAGALHÃES, M. E. C; BRANDÃO, A. A.; FREITAS, E. V.; POZZAN, R.; BRANDÃO, A. P. Novas perspectivas no tratamento das dislipidemias. **Revista da Socerj**, v. 17, p. 1-7, 2004.



MAHLEY, R. W.; R. W., INNERARITY, T. L.; RALL, S. C.; WEISGRABER, K. H.. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. **Journal of Lipid Research**, v. 25, n. 12, p. 1277-1294, 1984.

MCCULLY, K. S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. **The American Journal of Pathology**, v. 56, n. 1, p. 111, 1969.

**Ministério da Saúde**. Portaria nº 200, de 25 de fevereiro de 2013. Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatites.

MOTTA, V. T. **Bioquímica clínica para laboratório- princípios e interpretações**. Rio de Janeiro: Medbook, 5 ed., 2009.

NAKAJIMA, K.; NAKANO, T.; TANAKA, A. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: the comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma. **Clinica Chimica Acta**, v. 367, n. 1-2, p. 36-47, 2006.

NELSON, D. L.; COX, M.M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. Trad. Ana Beatriz Gorini da Veiga ... et al.], 6ª ed., Porto Alegre: Artmed, 2014.

ROCHA, B.; AGUIAR, C. Síndrome Coronária Aguda em Mulheres Idosas: A Inflamação Ataca Novamente. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 3, p. 515-517, 2020.

NSAGHA, D. S., ASSOUB, J. C. N., NJUNDA, A. L., TANUE, E. A., KIBU, O. D., AYIMA, C. W.; NGOWE, M. N. Risk factors of cardiovascular diseases in HIV/AIDS patients on HAART. **The open AIDS journal**, v. 9, p. 51, 2015.

NÚÑEZ-CORTÉS, J. M.; PEDRO-BOTET, J. M.; PINTÓ, X. S. Residual vascular risk: recommendations of the Spanish Initiative for the Reduction of Residual Risk. **Medicina Clínica**, v. 135, n. 4, p. 165-171, 2010.

OLIVEIRA, Eduardo. Triglicerídeos. **Revista de Ciência Elementar**, v. 3, n. 2, 2015. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Doenças cardiovasculares. **OPAS Brasil**, Brasília, DF, Brasil, p. 1-1, 10 maio 2017. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=1096](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=1096)>. Acesso em: 8 out. 2020.

ORTEGA-SENOVILLA, H.; SCHAEFER-GRAF, U.; MEITZNER, K.; ABOU-DAKN, M.; HERRERA, E. Concentrações diminuídas do inibidor da lipoproteína lipase proteína semelhante à angiopoietina 4 e aumento do triacilglicerol sérico estão associados ao aumento da massa gorda neonatal em mulheres grávidas com diabetes mellitus gestacional. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 8, pág. 3430-3437, 2013.

PARAMESWARAN, Narayanan; PATIAL, Sonika. Tumor necrosis factor- $\alpha$  signaling in macrophages. **Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression**, v. 20, n. 2, 2010.

PASCERI, V.; CHANG, J.; WILLERSON, J. T.; YEH, E. T. Modulação da indução da proteína-1 quimioatraente de monócitos mediada pela proteína C reativa em células

endoteliais humanas por drogas anti-aterosclerose. **Circulação**, v. 103, n. 21, p. 2531-2534, 2001.

RIDKER, P. M.; RIFAI, N.; STAMPFER, M. J.; HENNEKENS, C. H. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. **Circulation**, v. 101, n. 15, p. 1767-1772, 2000.

RIDKER, P. M.; STAMPFER, M. J.; RIFAI, N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. **Jama**, v. 285, n. 19, p. 2481-2485, 2001.

SANTULLI, G. Angiopoietin-like proteins: a comprehensive look. **Frontiers in endocrinology**, v. 5, p. 4, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. IV Diretrizes Brasileiras sobre dislipidemias e Diretriz de Prevenção de aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v.88, p.1-19, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias e Prevenção de aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.101, n. 4, p.1-14, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. In: **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. Sociedade Brasileira de Cardiologia; 2013. p. 01-22.

SOUZA, J. R. M.; OLIVEIRA, R. T.; BLOTTA, M. H. S. L.; COELHO, O. R. Níveis séricos de interleucina-6 (IL-6), interleucina-18 (IL-18) e proteína-C reativa (PCR) na síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do ST em pacientes com diabetes tipo 2. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 90, n. 2, p. 94-99, 2008.

SPOSITO, A. R.; AGUIAR FILHO, G. B. D.; AARÃO, A. R.; SOUSA, F. T. T. D.; BERTOLAMI, M. C. Statins in acute coronary syndromes. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 97, n. 4, p. 350-356, 2011.

STEFFEL, J.; LÜSCHER, T. F. Predicting the development of atherosclerosis. 2009.

SUN, Y.; CHIEN, K. L.; HSU, H. C.; SU, T. C.; CHEN, M. F.; LEE, Y. T. Use of serum homocysteine to predict stroke, coronary heart disease and death in ethnic Chinese. **Circulation Journal**, p. 0906090384-0906090384, 2009.

THOMASI, D. I.; BATISTELLA, F.; DE BEM, A. F. Proteína C reativa-ultra sensível (PCR-US) e aterosclerose: o papel inflamatório das doenças cardíacas. **Saúde**, v. 33, n. 2, p. 14-20, 2007.

TONET, A. C.; KARNIKOWSKI, M.; MORAES, C. F.; GOMES, L.; KARNIKOWSKI, M. G. D. O.; CÓRDOVA, C.; NÓBREGA, O. D. T. Associação entre o polimorfismo promotor-174 G / C do gene da interleucina-6 e fatores de risco para doenças cardiovasculares em idosos brasileiras. **Revista Brasileira de Pesquisas Médicas e Biológicas**, v. 41, n. 1, pág. 47-53, 2008.

TZOULAKI, I.; MURRAY, G. D.; LEE, A. J.; RUMLEY, A.; LOWE, G. D.; FOWKES, F. G. R. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. **Circulation**, v. 112, n. 7, p. 976-983, 2005.

VADDI, K. D. V. M.; NICOLINI, F. A.; MEHTA, P.; MEHTA, J. L. Increased secretion of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma by mononuclear leukocytes in patients with ischemic heart disease. Relevance in superoxide anion generation. **Circulation**, v. 90, n. 2, p. 694-699, 1994.

VYKOUKAL, D.; DAVIES, M. G. Vascular biology of metabolic syndrome. **Journal of Vascular Surgery**, v. 54, n. 3, p. 819-831, 2011.

VOET, D.; VOET, J. G. **Bioquímica**. 4. ed. Porto Alegre, Artmed, 2013.

UNICAMP. Lipoproteínas. 2014. Disponível em: <http://anatpat.unicamp.br/talipoproteina.html>. Acesso em: 06 out. 2020.

WANG, M.; BRIGGS, M. R. HDL: the metabolism, function, and therapeutic importance. **Chemical reviews**, v. 104, n. 1, p. 119-138, 2004.

YEH, E. T.; ANDERSON, H. V.; PASCERI, V.; WILLERSON, J. T. C-reactive protein: linking inflammation to cardiovascular complications. p. 974-975, 2001.

YASOJIMA, K.; SCHWAB, C.; MCGEER, E. G.; McGeer, P. L. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. **The American Journal of Pathology**, v. 158, n. 3, p. 1039-1051, 2001.

ZYLBERSTEIN, D. E.; BENGTSSON, C.; BJÖRKELUND, C.; LANDAAS, S.; SUNDH, V.; THELLE, D.; LISSNER, L. Serum homocysteine in relation to mortality and morbidity from coronary heart disease: a 24-year follow-up of the population study of women in Gothenburg. **Circulation**, v. 109, n. 5, p. 601-606, 2004.