

UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO

**ANA CAROLINA ANDREOLLI
KÁTIA VIEIRA CAMARGO**

COLESTEROL TOTAL E FRAÇÕES

**BAURU
2007**

UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO

**ANA CAROLINA ANDREOLLI
KÁTIA VIEIRA CAMARGO**

COLESTEROL TOTAL E FRAÇÕES

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde como parte dos requisitos para a obtenção do título de Farmacêutico, sob a orientação do Prof.(a). Ms. Daniela Barbosa Nicolielo.

**BAURU
2007**

A559c

Andreolli, Ana Carolina

Colesterol total e frações / Ana Carolina
Andreolli, Kátia Vieira Camargo – 2007.
48f.

Orientadora: Profa. Ms. Daniela Barbosa Nicolielo
Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em
Farmácia) - Universidade do Sagrado Coração –
Bauru - São Paulo.

1. Colesterol 2. Aterosclerose 3.
Hipercolesterolemia 4. Lipoproteínas 5. Lipídeos
I.Camargo, Kátia Vieira II.Nicolielo, Daniela Barbosa
III.Título.

**ANA CAROLINA ANDREOLLI
KÁTIA VIEIRA CAMARGO**

COLESTEROL TOTAL E FRAÇÕES

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde como parte dos requisitos para a obtenção do título de Farmacêutico, sob a orientação do Prof (a). Ms. Daniela Barbosa Nicolielo.

Banca examinadora:

Prof^a. Ms. Daniela Barbosa Nicolielo

Prof^a. Ms. Karla Panice Pedro

Prof^a. Ms. Silvana Torosian Coradi

Bauru, ___/___/___

Dedicamos este trabalho à nossa família e amigos, as alegrias da nossa vida. Principalmente aos nossos pais, que sempre nos ajudaram e incentivaram a concretizar nossos sonhos.

Agradeço a Deus em primeiro lugar pelas oportunidades.

Agradeço a todos que passaram pela minha vida nesses quatro anos de faculdade e que, mesmo sem saber, me ensinaram mais do que posso dizer em palavras.

Agradeço a minha família por absolutamente tudo. Dos erros e acertos, tudo me ajudou a ser quem eu sou hoje.

Aos meus queridos amigos que mudaram minha forma de encarar a vida.

A todos os professores que contribuíram decisivamente para a minha formação acadêmica, profissional e pessoal.

A minha professora e orientadora Daniela Barbosa Nicolielo e à Kátia, que dividiu momentos de tensão e dúvidas nesse trabalho.

Ana Carolina Andreolli

Primeiramente, a Deus, nosso pai, a quem todos os dias agradeço por todas as vitórias conquistadas em minha vida.

Agradeço a minha família, o alicerce, o caminho, o amor e o incentivo. A oportunidade de realizar com liberdade qualquer atividade em minha vida, a eles devo. Obrigada Fernando, Júlia e Fernanda.

Aos meus pais, que estiveram ao meu lado nessa caminhada e me auxiliaram muitas vezes, colaborando grandiosamente para minha formação, tanto pessoal como profissional.

Aos meus irmãos Danila, Eder e Juliana por todo carinho, amor e paciência, durante a realização deste curso.

A minha orientadora, Prof.^a Daniela Barbosa Nicolielo e a Ana Carolina pela importante contribuição para a realização deste trabalho.

Aos demais professores, colegas e amigos da Universidade do Sagrado Coração pelo apoio que sempre prestaram.

Kátia Vieira Camargo

"Não faças do amanhã o sinônimo de nunca, nem o ontem te seja o mesmo que nunca mais. Teus passos ficaram. Olhes para trás, mas vá em frente, pois há muitos que precisam que chegues para poderem seguir-te."

Charles Chaplin

RESUMO

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis por 12 milhões de óbitos, anualmente, em todo o mundo. No Brasil, as DCVs são responsáveis por 34% dos óbitos globais, sendo aproximadamente um terço por doenças isquêmicas do coração (DIC), como a aterosclerose. Esse quadro alarmante provocou inúmeros estudos e pesquisas científicas para se obter dados que explicasse essa morbidade e mortalidade tão elevada. O perfil lipídico, fundamentalmente o colesterol total e suas frações, está intimamente relacionado com a DIC, demonstrando-se riscos cada vez mais elevados, quanto maior a colesterolemia maior o risco de mortalidade, principalmente quando os valores forem superiores a 200mg/dL. O perfil plasmático dos lipídeos determina a quantidade de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, e triglicérides no sangue, medidos em miligramas por decilitro (mg/dL). As proporções e quantidades dessas frações lipídicas são influenciadas por fatores como distúrbios genéticos e/ou adquiridos; variáveis ambientais como tabagismo, sedentarismo e dieta. Existem também outros fatores envolvidos, porém não controláveis, como a idade, sexo, raça e hereditariedade. Os fatores não controláveis principalmente o sexo e a idade, são freqüentemente alvos de vários questionamentos científicos a fim de se encontrar um padrão de como eles influenciam os níveis lipídicos. Este trabalho tem por objetivo fazer uma revisão de literatura do colesterol total e suas frações, mostrando suas principais características fisiológicas, envolvendo também doenças relacionadas, além dos tratamentos farmacológicos e informações sobre alimentação para prevenção das doenças ateroscleróticas, uma das principais causa de morte na sociedade atual.

Palavras-chave: colesterol; aterosclerose; hipercolesterolemia; lipoproteína; lipídeos.

ABSTRACT

According to data from the World Health Organization (WHO), the cardiovascular diseases are responsible for 12 million deaths annually around the world. In Brazil, the cardiovascular diseases are the cause of 34% of the global deaths, and approximately 1/3 of these deaths are caused by ischemic heart disease (IHD), such as the peripheral artery disease. This alarming scenery led to many studies and scientific research in order to gather data that could explain this high level of mortality. The lipid profile, which is basically the total cholesterol and its fractions, is closely related to the IHD, demonstrating that each time more elevated risks since the higher the cholesterolemia the higher the mortality risk, specially when the values are higher than 200mg/dl. The lipid plasmatic profile determines the total amount of cholesterol, which is made of the LDL cholesterol, HDL cholesterol, and triglyceris that are measured by milligrams per deciliters (mg/dl). The proportions and amount of these lipid fractions are influenced by factors such as genetic and/or acquired dysfunctions, environmental variables such as tobacco use, sedentary life style, and diet. There are also other factors involved that are not controllable such as age, gender, race, and family history. The non controllable factors, mainly sex and age, are frequently target of many scientific research in order to find a pattern of how they influence the lipid levels. This study thus, has the purpose of running a literature review of total cholesterol and its fractions, demonstrating its main physiologic characteristics and related diseases, in addition to the pharmacologic treatments and information about diet for atherosclerosis diseases, one of the main causes of death nowadays.

Key-words: cholesterol, arteriosclerosis, hypercholesterolemia, lipoprotein, lipid

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 12 |
| 1.1 FÓRMULA E ESTRUTURA QUÍMICA | 14 |
| 1.2 FISIOLOGIA | 15 |
| 1.2.1 Síntese | 15 |
| 1.2.2 Função | 21 |
| 1.2.3 Regulação | 25 |
| 1.2.4 Excreção | 27 |
| 1.3 IMPORTÂNCIA CLÍNICA | 29 |
| 1.4 DOENÇAS..... | 30 |
| 1.4.1 Aterosclerose | 30 |
| 1.4.2 Dislipidemias e Dislipoproteinemias | 33 |
| 1.4.2.1 Hiperlipoproteinemias Primárias..... | 34 |
| 1.4.2.2 Hiperlipoproteinemias Secundárias..... | 37 |
| 1.4.2.3 Hipolipoproteinemias..... | 37 |
| 1.5 FONTES NA DIETA | 39 |
| 1.6 MEDICAMENTOS | 42 |
| 2 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 46 |
| REFERÊNCIAS..... | 47 |

1 INTRODUÇÃO

O colesterol é uma substância gordurosa pertencente à classe dos esteróis presentes em todas as células do corpo. É altamente lipossolúvel, porém pouco solúvel em água, sendo capaz de formar ésteres com ácidos graxos. Cerca de 70% do colesterol no plasma encontram-se na forma de ésteres de colesterol. Além do colesterol absorvido diariamente pelo trato gastrintestinal, que é denominado colesterol exógeno, verifica-se a formação de grande quantidade, denominada colesterol endógeno, nas células do organismo (GUYTON e HALL, 1998).

Praticamente todo colesterol endógeno é formado no fígado, embora todas as outras células do corpo sintetizem pelo menos algum colesterol. Sendo o colesterol uma molécula lipossolúvel para ser transportado é necessário estar ligado a determinadas proteínas sendo estas os quilomícrons, LDL, HDL, VLDL, e IDL onde a quantidade de colesterol é variável em cada uma destas lipoproteínas (VILELA, 2007).

No organismo o colesterol tem funções específicas, dentre elas, originar sais biliares que promovem a digestão e a absorção das gorduras, formação das membranas celulares, além de uma pequena porção de colesterol ser utilizada na síntese de hormônios (progesterona, estrogênio, testosterona e hormônios supra-renais) e uma grande quantidade de colesterol é precipitada na camada córnea da pele (LEHNINGER e NELSON, 1995; GUYTON, 1986).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis por 12 milhões de óbitos, anualmente, em todo o mundo. No Brasil, as DCVs são responsáveis por 34% dos óbitos globais, sendo aproximadamente um terço por doenças isquêmicas do coração (DIC). Uma das principais doenças isquêmicas é a aterosclerose, uma patologia que atinge as artérias de grande e médio calibre, caracterizada pelo desenvolvimento de lesões gordurosas denominadas placas ateromatosas, na superfície interna das paredes arteriais. Posteriormente, é comum haver precipitações de sais de cálcio com o colesterol e outros lipídeos das placas, resultando em calcificações, que transformam as artérias em tubos rígidos, dessa forma, as artérias ateroscleróticas perdem a maior parte de sua distensibilidade e, devido às áreas de degeneração em

suas paredes, sofrem facilmente ruptura, causando infarto e derrame e com isso prejudicando a qualidade de vida do indivíduo (GUYTON, 1986).

No perfil lipídico, o colesterol total e frações, estão intimamente relacionados com a DIC, quanto maior a colesterolemia, maior o risco de mortalidade, principalmente quando os valores estão acima de 200mg/dL (HENRY, 1999).

O perfil plasmático dos lipídeos determina a quantidade de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, e triglicérides no sangue, medidos em miligramas por decilitro (mg/dL) (HENRY, 1999).

As proporções e quantidades dessas frações lipídicas são influenciadas por fatores como distúrbios genéticos e/ou adquiridos; variáveis ambientais, como tabagismo, sedentarismo e dieta. Existem também outros fatores envolvidos, porém não controláveis, como idade, sexo, raça e hereditariedade (VARELLA, 2007).

Para se ter uma boa visão do quadro lipêmico do paciente é de extrema importância fazer o controle periódico do colesterol total e frações como também observar a eficácia terapêutica dos medicamentos usados pelo paciente e assim o médico ter a condição de realizar ajustes na dosagem (VARELLA, 2007).

Este trabalho tem por objetivo fazer uma revisão de literatura do colesterol total e frações, mostrando suas principais características fisiológicas, envolvendo também as doenças relacionadas, além dos tratamentos farmacológicos e informações sobre alimentação para prevenção das doenças ateroscleróticas, uma das principais causas de morte na sociedade atual.

1.1 FÓRMULA E ESTRUTURA QUÍMICA

O colesterol, encontrado praticamente em todas as células e líquidos orgânicos, é um álcool sólido contendo 27 átomos de carbono, e que possui o esqueleto tetracíclico do ciclopentano peridrofenantreno (BURTIS e ASHWOOD, 1996).

Os elementos presentes na fórmula química do colesterol são o carbono, o oxigênio e o hidrogênio, na seguinte forma: $C_{27}H_{46}O$.

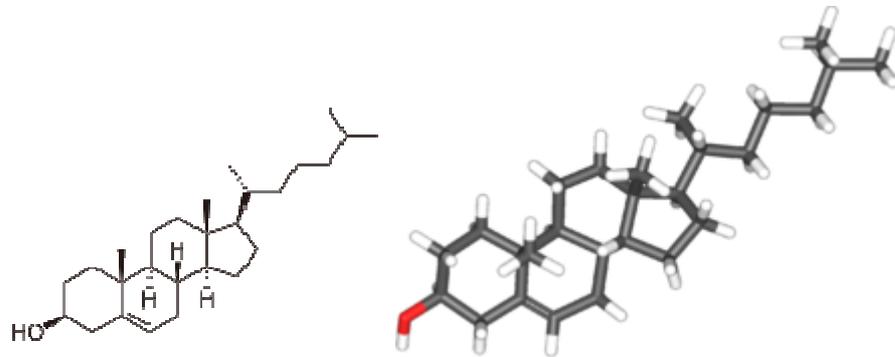


Figura 1: Estrutura química do colesterol.

Fonte: Disponível em: <<http://pt.wikipedia.org/wiki/Colesterol>> . Acesso em: 15 de set. 2007.

Como ilustra a fórmula do colesterol, sua estrutura básica é um núcleo esterol, inteiramente sintetizado a partir da acetil-CoA. O núcleo esterol, por outro lado, pode receber várias cadeias laterais para formar (a) colesterol, (b) ácido cólico, que é a base dos ácidos biliares, e (c) muitos hormônios esteróides importantes secretados pelo córtex da supra-renal, ovários e testículos (GUYTON, 1986).

1.2 FISILOGIA

1.2.1 Síntese

Quase 90% da síntese do colesterol ocorrem no fígado e no intestino; as células periféricas e outros órgãos dependem, portanto em grande parte, do recebimento do colesterol da circulação (BURTIS e ASHWOOD, 1996).

O colesterol como os ácidos graxos de cadeia longa, é construído com moléculas de acetil-CoA, mas o esquema operacional de montagem é muito diferente nos dois casos (LEHNINGER e NELSON, 1995).

A biossíntese do colesterol pode ser dividida em cinco etapas:

- (1) A síntese do mevalonato, um composto de seis carbonos, a partir de acetil-CoA;
- (2) As unidades isoprenóides, são formadas do mevalonato por perda de CO_2 ;
- (3) Seis unidades isoprenóides condensam-se para formar o esqualeno, um intermediário;
- (4) O esqualeno cicliza-se formando o lanosterol, um esterol ancestral;
- (5) O colesterol é formado do lanosterol após diversas etapas, incluindo a perda de três grupos metila (MURRAY, 1994).

Etapa 1: A acetil-CoA forma HMG-CoA e Mevalonato: Inicialmente, duas moléculas de acetil-CoA condensam-se formando acetoacetil-CoA, que se condensa com uma terceira molécula de acetil-CoA para liberar um composto com seis átomos de carbono o beta-hidroxi-beta-metilglutaril-CoA (HMG-CoA). Estas duas primeiras reações, catalisadas pela tiolase e pela HMG-CoA sintase, respectivamente, são reversíveis e sua ocorrência não implica no comprometimento definitivo da célula com a síntese do colesterol ou outros compostos isoprenóides. A HMG-CoA é convertida em mevalonato por redução de duas etapas, a reação catalisada pela HMG-CoA redutase que usa NADPH. Considera-se que essa enzima microsossomal catalisa a etapa limitante da velocidade da via de síntese do colesterol (MURRAY, 1994; LEHNINGER e NELSON, 1995).

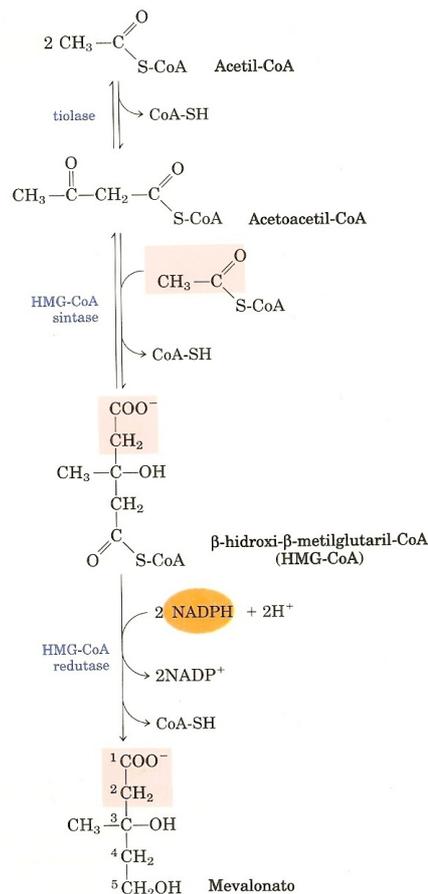


Figura 2: Formação do mevalonato a partir do acetil-CoA.
Fonte: LEHNINGER e NELSON (1995, p. 499).

Etapa 2: O mevalonato forma unidades isoprenóides ativas: No estágio seguinte da síntese do colesterol, três grupos fosfatos são transferidos de três moléculas do ATP para o mevalonato. Por meio de uma descarboxilação, forma-se a unidade isoprenóide ativa, o isopentenilpirofosfato (MURRAY, 1994; LEHNINGER e NELSON, 1995).

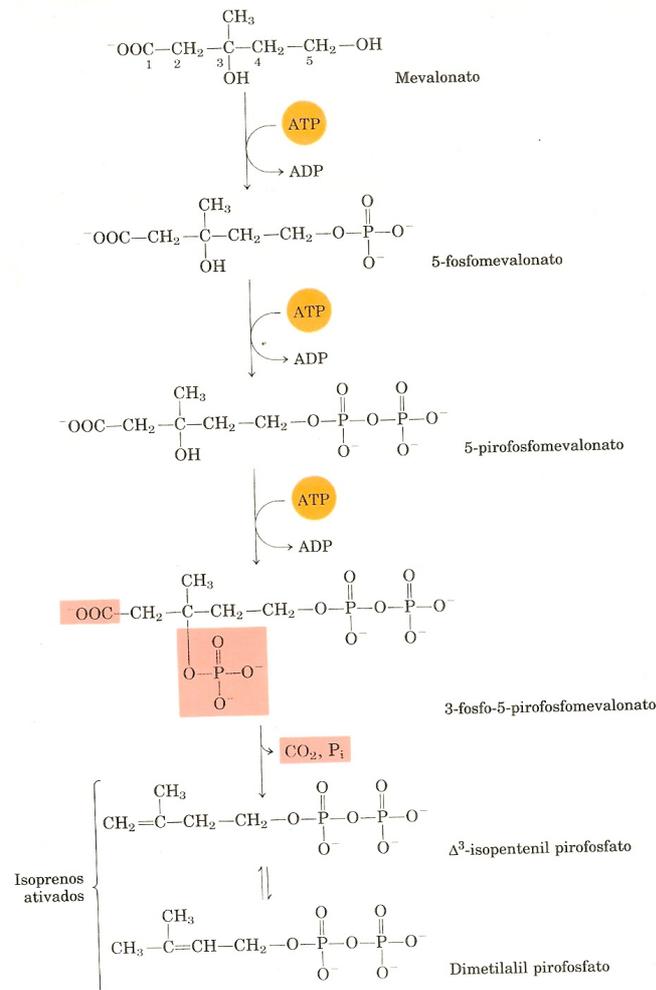


Figura 3: Conversão do mevalonato em unidades ativadas de isopreno.
Fonte: LEHNINGER e NELSON (1995, p. 500).

Etapa 3: Seis unidades isoprenóides formam o esqualeno: Este estágio envolve a condensação de três moléculas de isopentenilpirofosfato para formar farnesil-pirofosfato. O isopentenilpirofosfato e o dimetilalil pirofosfato sofrem uma condensação na qual o grupo pirofosfato é deslocado e uma cadeia de 10 carbonos, geranyl pirofosfato, é formado. O geranyl pirofosfato sofre outra condensação com o isopentenilpirofosfato, liberando o intermediário de 15 carbonos farnesil pirofosfato. Duas moléculas de farnesil pirofosfato condensam-se, pelo final pirofosfato, em uma reação envolvendo primeiro a eliminação do pirofosfato para formar pré-esqualeno pirofosfato seguido por uma redução com NADPH com eliminação do radical pirofosfato remanescente. O composto resultante é o esqualeno. Uma via alternativa, conhecida como “desvio do trans-metil-glutaconato” pode ocorrer. Esta via remove uma proporção significativa (cinco por cento no fígado “alimentado”, atingindo 33% no fígado em “jejum”) de dimetilalilpirofosfato que retorna, via trans-3-metilgluconato-CoA, a HMG-CoA. Essa via, potencialmente pode exercer efeito regulador sobre a velocidade global de síntese do colesterol (MURRAY, 1994; LEHNINGER e NELSON, 1995).

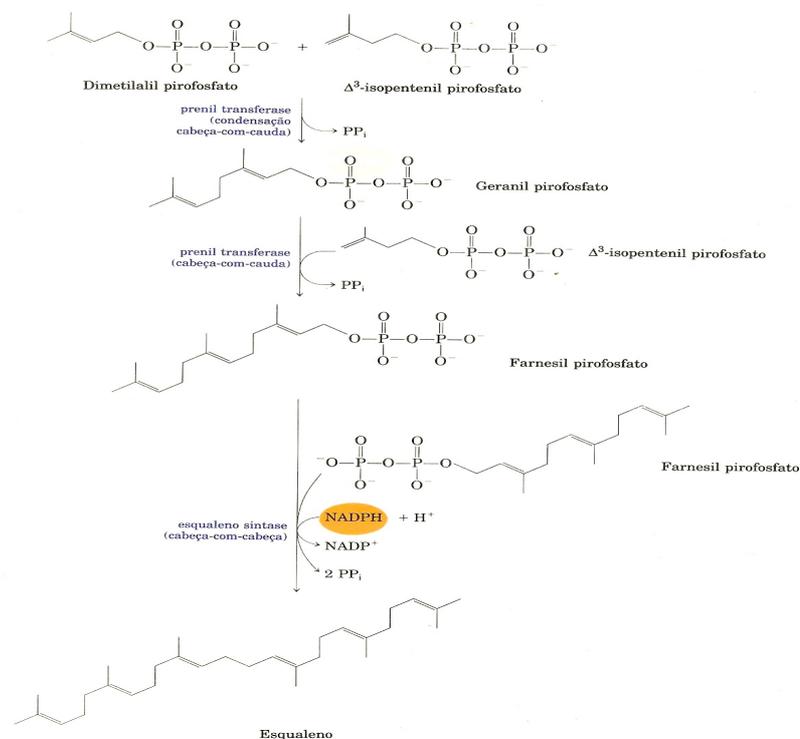


Figura 4: A formação do esqualeno através de condensações sucessivas de unidades de isopreno.

Fonte: LEHNINGER e NELSON (1995, p. 501).

Etapa 4: O esqualeno é convertido em lanosterol: Quando a molécula de esqualeno é representada, a relação de sua estrutura linear para a estrutura cíclica dos esteróides é aparente. Todo o esterol tem quatro anéis fundidos (o núcleo esteróide) e todos são álcoois, daí o nome “esterol”. Antes que ocorra o fechamento do anel, o esqualeno é convertido a esqualeno 2-3-óxido por uma oxidase de função mista presente no retículo endoplasmático, a esqualeno-epoxidase. O grupo metila do C₁₄ é transferido ao C₁₃ e aquele do C₈ ao C₁₄ e aí ocorre a ciclização, catalizada pela óxidoesqualeno: lanosterol ciclase (MURRAY, 1994; LEHNINGER e NELSON, 1995).

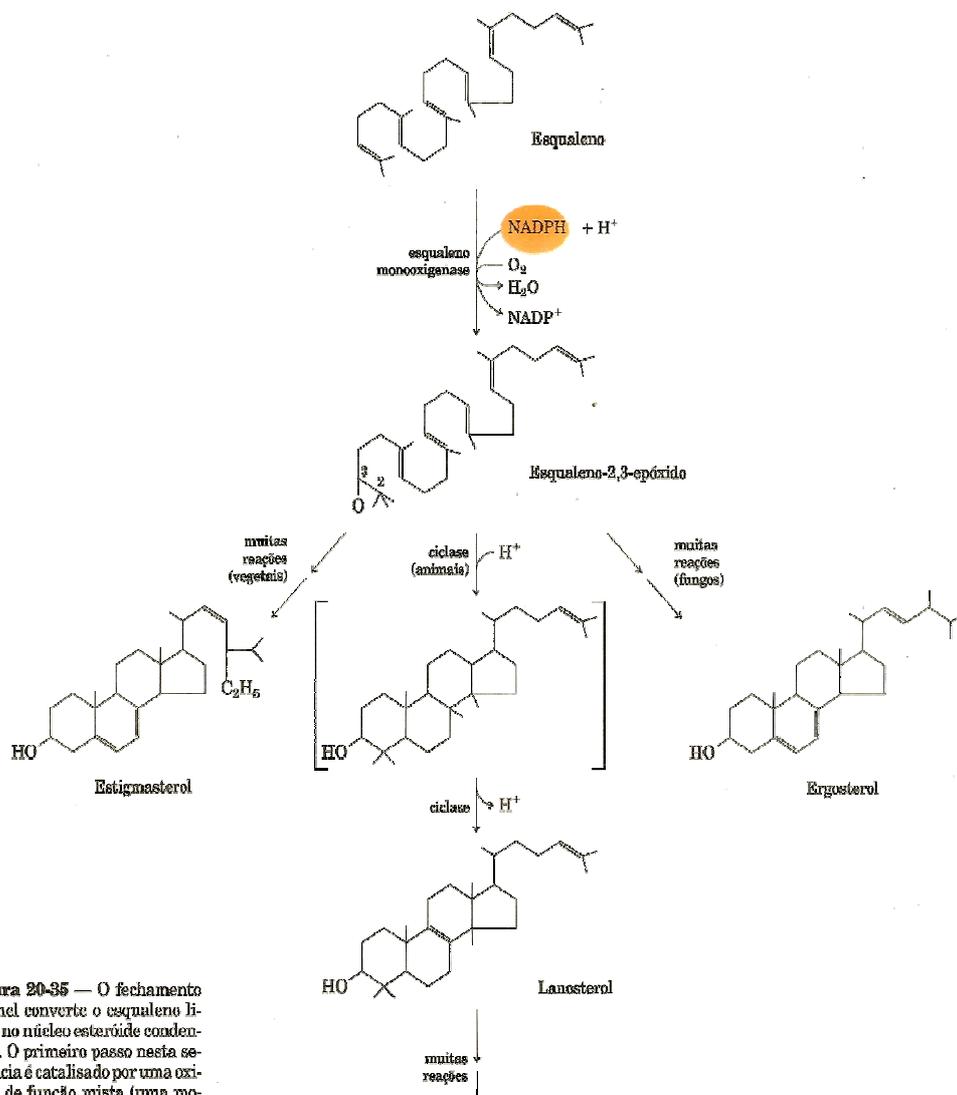


Figura 5: O esqualeno é convertido em lanosterol.
Fonte: LEHNINGER e NELSON (1995, p. 501).

Etapa 5: O lanosterol é convertido em colesterol: O último estágio, a formação do colesterol a partir do lanosterol, ocorre nas membranas do retículo endoplasmático e envolve mudanças no núcleo esteróide e na cadeia lateral. O grupo metila do C₁₄ é oxidado a CO₂, para formar 14-desmetil-lanosterol. Da mesma forma, mais dois grupos metila em C₄ são removidos produzindo zimosterol. O delta-colestadienol se forma a partir do zimosterol, pela dupla ligação entre C₈ e C₉ que se desloca para a posição entre C₈ e C₇. Nesta ocasião, forma-se o desmosterol por outro deslocamento na dupla ligação no anel B para tomar a posição entre C₅ e C₆, como no colesterol. Finalmente produz-se o colesterol quando a dupla ligação da cadeia lateral é reduzida embora isto possa ocorrer em qualquer estágio do global na conversão a colesterol. Não se sabe, com certeza, a ordem exata na qual ocorrem as passagens descritas. É provável que os intermediários do esqualeno até o colesterol estejam ligados a uma proteína carreadora especial, conhecida como proteína transportadora de esqualeno e esterol. Esta proteína liga-se aos esteróis e outros lipídeos insolúveis, permitindo-os reagir na fase aquosa da célula. Além disso, parece provável, que seja na forma de colesterol-proteína transportadora de esteróis, que o colesterol seja convertido em hormônios esteróides e ácidos biliares e participe na formação de membranas e de lipoproteínas. A elucidação desta via biossintética extraordinária, uma das mais complexas conhecidas, foi conhecida no final da década de 50 por Konrad Bloch, Feonor Lynen, Jonh Cornforth e George Popják (MURRAY, 1994; LEHNINGER e NELSON, 1995).

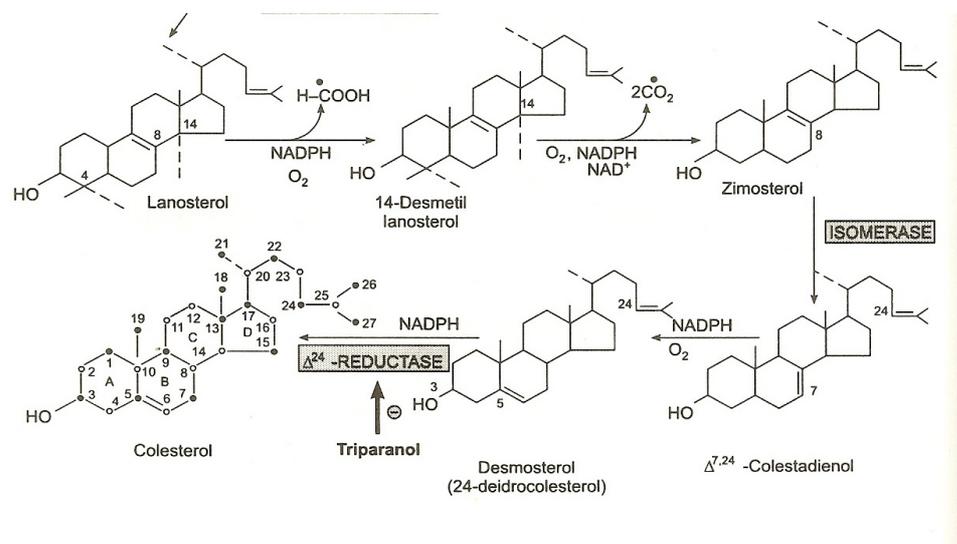


Figura 6: O lanosterol é convertido em colesterol.
Fonte: MURRAY (1994, p. 265).

1.2.2 Função

O nome Colesterol origina do grego onde *chole* significa bile e *stereos*, sólido, e o sufixo químico *ol* para um álcool, foi identificado pela primeira vez em 1784 na forma sólida em pedras da vesícula biliar.

Na sua forma pura, é um sólido cristalino, branco, insípido e inodoro, altamente solúvel em gordura, mas pouco em água. Está presente nos tecidos e nas lipoproteínas plasmáticas, livre ou combinado com ácidos graxos de cadeia longa como ésteres de colesterol (MURRAY, 1994).

A obtenção do colesterol pode ser de origem endógena ou a partir de alimentos, onde a quantidade sintetizada é inversamente proporcional à quantidade ingerida, normalmente, metade do colesterol do organismo surge por síntese, ou seja, cerca de 500mg/dL, e o restante é fornecido pela dieta (GUYTON, 1986).

Os principais órgãos produtores de colesterol são o fígado, responsável pela metade da produção, intestino delgado, aproximadamente 15% e o restante pela pele, o que corrobora o fato de que muitas estruturas membranosas de todas as células são compostas parcialmente dessa substância. Sua síntese nos tecidos ocorre a partir de acetil-CoA, que é a precursora de todos os átomos de carbono presente no colesterol, tendo como agente redutor o NADPH (MURRAY, 1994).

Está presente em alimentos, como a gema de ovo, carne, fígado e cérebro. Sua absorção ocorre no trato gastrointestinal, posteriormente são transportados na linfa e, a seguir, no plasma sob a forma de quilomícrons, onde chegam nos capilares, músculos e tecido adiposo. Nesses locais, os triglicerídeos do cerne são hidrolisados pela lipoproteína lípase, e os ácidos graxos livres resultantes são captados pelos tecidos. Os remanescentes de quilomícrons com menor diâmetro, ésteres de colesterol, passam pelo fígado, ligam-se a receptores nos hepatócitos e sofrem endocitose. O colesterol é liberado no interior do hepatócito e pode ser armazenado, oxidado a ácidos biliares ou secretado na bile em sua forma inalterada como colesterol ou sais biliares (RANG, 2004).

O colesterol é uma molécula essencial em muitos animais, inclusive o homem, além de fazer parte da estrutura das membranas celulares, é também um reagente de partida para a biossíntese de vários hormônios (cortisol, aldosterona, testosterona, progesterona, estradiol), dos sais biliares e da vitamina D; também

está relacionado com a regulação da glicemia, e transmissão de sinais nervosos (CARVALHO, 2007).

Na espécie humana os hormônios esteróides são derivados do colesterol. Duas classes de hormônios esteróides são sintetizadas no córtex da glândula supra-renal, os mineralocorticóides, que controlam a reabsorção de íons inorgânicos como Na^+ , Cl^- e HCO_3^- pelos rins e os glicocorticóides, que ajudam a regular a gliconeogênese e também reduzem a resposta inflamatória pela inibição da síntese de eicosanóides. Os hormônios sexuais incluem a testosterona, hormônio masculino, e os estrógenos e progesteronas, hormônios femininos, são produzidos nas gônadas de ambos os sexos e na placenta. Tais hormônios controlam a diferenciação dos órgãos sexuais e características sexuais secundárias de machos e fêmeas, como também a regulação do ciclo reprodutivo nas fêmeas. Em comparação com os sais biliares, sua produção consome relativamente pouquíssimo colesterol (LEHNINGER e NELSON, 1995).

Uma grande quantidade de colesterol precipita-se na camada córnea da pele. Este, junto com outros lipídeos, torna a pele altamente resistente à absorção de substâncias hidrossolúveis, bem como a ação de muitos agentes químicos, pois são estruturas inertes à substâncias tais como ácidos e diferentes solventes que poderiam, de outro modo, penetrar com facilidade no organismo (GUYTON, 1986).

Para ser transportado na corrente sanguínea liga-se a algumas proteínas através de ligações não-covalentes em um complexo chamado lipoproteína plasmática, que são agregados moleculares de proteínas transportadoras específicas chamadas de apolipoproteínas com combinações variadas de fosfolipídeos, colesterol, ésteres de colesterol e triacilgliceróis (LEHNINGER e NELSON, 1995).

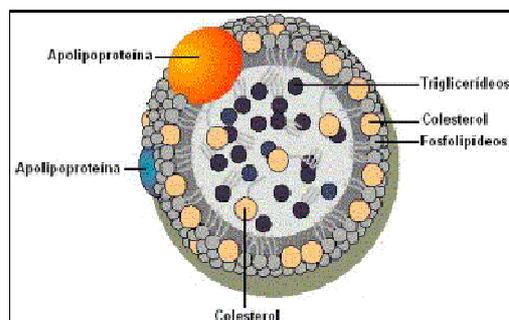


Figura 7: Lipoproteína.

Fonte: Disponível em <<http://www.afh.bio.br/digest/digest2.asp>>. Acesso em: 20 de set. de 2007.

As apolipoproteínas (“apo” designa a proteína na sua forma livre de lipídeos) combinam com os lipídeos para formar várias classes de partículas compostas de lipoproteínas e que são agregados esféricos com os lipídeos hidrofóbicos no centro e as cadeias laterais hidrofílicas dos aminoácidos das proteínas na superfície. Estas proteínas componentes agem como sinalizadoras tanto dirigindo as lipoproteínas para os tecidos específicos como ativando enzimas que agem sobre as mesmas. Pelo menos nove apolipoproteínas diferentes são encontradas entre as lipoproteínas do plasma humano, podem ser distinguidas por seu tamanho, suas reações com anticorpos específicos, e sua distribuição característica nas classes de lipoproteínas (LEHNINGER e NELSON, 1995).

Tabela 1: Apolipoproteínas das lipoproteínas plasmáticas.

| Apolipoproteína | Peso molecular | Associação lipoproteica | Função (se conhecida) |
|------------------------|-----------------------|--------------------------------|---|
| ApoA-1 | 28.331 | HDL | Ativa LCAT |
| ApoA-II | 17.380 | HDL | |
| ApoB-48 | 240.000 | Quilomícrons | |
| ApoB-100 | 513.000 | VLDL, LDL | Liga-se ao receptor de LDL |
| ApoC-I | 7.000 | VLDL, LDL | |
| ApoC-II | 8.837 | Quilomícrons, VLDL, HDL | Ativa a lipase lipoproteica |
| ApoC-III | 8.751 | Quilomícrons, VLDL, HDL | Inibe a lipase lipoproteica |
| ApoD | 32.500 | HDL | |
| ApoE | 34.145 | Quilomícrons, VLDL, HDL | Inicia a retirada dos remanescentes dos quilomícrons e VLDL |

Fonte: LEHNINGER e NELSON (1995, p.503).

O modo pelo qual os bioquímicos geralmente classificam estas lipoproteínas é baseado em sua densidade. Entre estas, estão os quilomícrons, grandes partículas que transportam as gorduras alimentares e o colesterol para os músculos e outros tecidos a partir do tubo digestivo, são sintetizados pelas células epiteliais do intestino e por elas liberados. As "*Low-Density Lipoproteins*", ou LDL, sintetizada no fígado e nos tecidos periféricos, transportam o colesterol do sítio de síntese até as células de vários outros tecidos, fornecendo a fonte principal de substrato para a síntese dos hormônios esteróides. As "*High Density Lipoproteins*", ou HDL, é produzido no fígado e intestino, embora não sejam conhecidos totalmente o exato papel e importância relativa de cada uma, transportam o excesso de colesterol dos tecidos de volta para o fígado, onde é utilizado para a síntese dos sais biliares. A "*Very-Low Density Lipoproteins*" (VLDL) rica em triglicerídeos, é sintetizada e liberada pelo fígado, transporta triglicerídeos e colesterol, a síntese de VLDL é estimulada pelo excesso de energia, sem relação com a fonte das calorias. Depois da hidrólise da VLDL pela LPL (lipoproteína lípase) forma-se a "*Intermediate Density Lipoprotein*" (IDL), de vida curta, parcialmente desprovido de triglicerídeos, contém quantidades quase iguais de colesterol e triglicerídeos que os transportam do fígado para os tecidos. À medida que perdem triglicerídeos, podem coletar mais colesterol e se tornarem LDL (VILELA, 2007; BURTIS e ASHWOOD, 1996).

O colesterol e os triglicerídeos recém-sintetizados são transportados ao fígado na forma de VLDL com diâmetro de 30 a 80nm, até o músculo e o tecido adiposo, os triglicerídeos sofrem hidrólise, e os ácidos graxos resultantes penetram nos tecidos. Durante esse processo, as partículas de lipoproteínas tornam-se menores com diâmetro de 20 a 30nm, mas ainda possuem o complemento total de ésteres de colesterol e, finalmente, transformam-se em LDL, que constituem a fonte de colesterol para incorporação nas membranas celulares e para exercer suas funções. As células captam as LDL por endocitose através dos receptores de LDL, que reconhecem as apolipoproteínas de LDL. O colesterol pode retornar ao plasma a partir dos tecidos em particular de HDL que possui diâmetro de sete a 20nm. O colesterol é esterificado com ácidos graxos de cadeia longa nas partículas de HDL, e os ésteres de colesterol resultantes são subseqüentemente transferidos para partículas de VLDL ou LDL por uma proteína de transferência presente no plasma (RANG, 2004).

Estas lipoproteínas podem ser separadas entre si por um mecanismo de ultracentrifugação e visualizadas por microscopia eletrônica (LEHNINGER e NELSON, 1995). A maior parte do colesterol está ligada a lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e o restante, a lipoproteínas de alta densidade (HDL). O colesterol ligado à LDL é o que se deposita nas paredes das artérias, quando em excesso, por isso é denominado "mau colesterol". Por outro lado, o HDL pode ser considerado o "bom colesterol", pois ele retira o LDL colesterol da parede das artérias e o transporta para ser metabolizado no fígado, "como se limpasse as artérias por dentro", desempenhando assim papel de proteção contra a aterosclerose (VILELA, 2007).

Tabela 2: Valores de colesterol para adultos (mg/dL).

| | DESEJÁVEIS | LIMÍTROFES | AUMENTADOS |
|-------------------------|---------------|------------|--------------|
| Colesterol total | Abaixo de 200 | 200 – 240 | Acima de 240 |
| LDL colesterol | Abaixo de 130 | 130 – 160 | Acima de 160 |
| HDL colesterol | Acima de 40 | 35 – 40 | Abaixo de 35 |
| Triglicerídeos | Abaixo de 150 | 150 – 200 | Acima de 200 |

* Se a pessoa já manifestou eventos como infarto, cirurgia de revascularização, angioplastia ou fez coronariografia, o LDL precisa ficar abaixo de 130. Se existem fatores de risco associados como diabetes, hipertensão e fumo, devem ficar abaixo de 100.

Fonte: Disponível em <<http://www.afh.bio.br/digest/digest2.asp>>. Acesso em: 20 de set. de 2007.

1.2.3 Regulação

A biossíntese do colesterol é regulada pelos hormônios glucágon e insulina, e também pela concentração de colesterol intracelular. Uma alta ingestão de colesterol

da dieta leva a uma redução global na produção endógena, enquanto que uma ingesta reduzida leva ao efeito oposto (LEHNINGER e NELSON, 1995).

A regulação da síntese do colesterol ocorre próximo ao início da via, na etapa da HMG-CoA redutase. Há uma diminuição marcante na atividade da HMG-CoA redutase nos animais em jejum, o que explica a síntese de colesterol durante o jejum. Há um mecanismo de retroalimentação em que a HMG-CoA redutase do fígado é inibida pelo colesterol, o principal produto da via. Desde que é impossível demonstrar uma inibição direta da enzima pelo colesterol, este (ou, um seu metabólito, por ex., um esteroide oxigenado) pode atuar tanto por repressão da síntese de nova redutase quanto por indução da síntese de enzimas que degradam a redutase existente. Uma variação diurna ocorre tanto na síntese do colesterol quanto na atividade da redutase. Entretanto, há efeitos mais rápidos do colesterol sobre a atividade da redutase do que aqueles que podem ser explicados somente por mudanças na velocidade da síntese protéica. A administração da insulina aumenta a atividade da HMG-CoA redutase, enquanto que o glucágon e os glicocorticóides a reduzem. A enzima ocorre nas formas ativa e inativa que podem ser reversivelmente modificadas pelos mecanismos de fosforilação-desfosforilação, alguns dos quais podem ser dependentes de AMPc e, portanto susceptíveis ao glucágon e possivelmente a insulina (MURRAY, 1994).

Os níveis elevados de colesterol inibem a síntese de receptores para LDL, através da endocitose, onde as LDL penetram na célula pela ligação da lipoproteína ao seu receptor presente na membrana plasmática, com a diminuição dos receptores para LDL, há uma diminuição no transporte de colesterol para as células (MARZZOCO e TORRES, 2007).

A lipoproteína HDL faz a remoção do colesterol dos tecidos, estas se ligam à superfície dos tecidos periféricos e o excesso de colesterol intracelular é transportado para o seu interior na forma de ésteres de colesterol, que irão para fígado, onde serão absorvidas, podendo ser transformadas em sais biliares para posteriormente serem excretados (MARZZOCO e TORRES, 2007).

Os principais fatores que afetam a concentração plasmática de colesterol incluem:

(1) O aumento na ingestão diária de colesterol, eleva ligeiramente a sua concentração e inibe uma das enzimas essenciais para a sua síntese endógena,

providenciando, assim, um sistema de controle intrínseco de retroalimentação para regular sua concentração plasmática;

(2) Em dieta com gorduras saturadas ocorre o aumento de 15 a 25% da concentração do colesterol no sangue, o que resulta em um aumento na deposição de gorduras no fígado, e conseqüentemente maiores quantidades de acetil-CoA nas células hepáticas para a formação de colesterol;

(3) A ingestão de gorduras contendo ácidos graxos altamente insaturados em geral diminui, de forma leve a moderada, a concentração do colesterol sanguíneo;

(4) A ausência do hormônio tireóideo aumenta a concentração sanguínea de colesterol, enquanto o seu excesso o diminui, pelo aumento no metabolismo de todas as substâncias lipídicas por influência da tireoxina;

(5) O colesterol sanguíneo também aumenta muito no diabetes mellitus. Isso parece resultar do aumento geral na mobilização de gorduras nessa condição;

(6) Os hormônios sexuais femininos, estrógenos, diminuem o colesterol sanguíneo, enquanto os hormônios sexuais masculinos, andrógenos, o aumentam. Infelizmente, os mecanismos desses efeitos são desconhecidos, mas os efeitos sexuais são muito importantes porque as altas concentrações de colesterol no homem estão associadas a uma incidência maior de ataques cardíacos (GUYTON, 1986).

1.2.4 Excreção

Cerca de um grama de colesterol é eliminado do organismo por dia. Aproximadamente metade é excretada nas fezes após conversão a ácidos biliares. O restante é eliminado como esteróides neutros. Grande parte do colesterol secretado na bile é reabsorvido e acredita-se que pelo menos parte do colesterol

que serve como precursor dos esteróides fecais são formados na mucosa intestinal (MURRAY, 1994). Em certas circunstâncias pode ocorrer uma maior concentração na vesícula biliar, este estado supersaturado pode ocasionar bile litogênica, o que precipitará o desenvolvimento de cálculos biliares. Nas sociedades ocidentais, aproximadamente 80% dos cálculos biliares são de colesterol (BURTIS e ASHWOOD, 1996).

1.3 IMPORTÂNCIA CLÍNICA

Dentre os lipídeos séricos, freqüentemente o colesterol tem sido um dos mais apontados como envolvido na incidência da aterosclerose e doença coronariana. Entretanto outros parâmetros tais como a concentração de triacilgliceróis no soro também mostraram tal correlação. Os pacientes com doença arterial podem apresentar qualquer das anormalidades: concentrações elevadas de VLDL com concentrações normais de LDL; LDL elevado com VLDL normal; elevação de ambas as frações lipoproteicas. Também há a relação inversa entre a concentração de HDL e cardiopatia coronariana, e alguns consideram como prognóstico mais importante a relação LDL:HDL colesterol. Essa relação é explicável em termos das funções propostas da LDL no transporte do colesterol para os tecidos e da HDL atuando na remoção do colesterol, no transporte reverso do colesterol (MURRAY, 1994).

Estes efeitos são ainda mais complicados pela concentração relativa de dimetilarginina assimétrica (ADMA) no endotélio, já que a ADMA "regula para baixo" ("*down-regulation*") a produção de óxido nítrico, um relaxante do endotélio. Conseqüentemente, níveis altos de ADMA, associados com níveis aumentados de LDL oxidadas proporcionam um fator de risco aumentado à doença cardiovascular (GUYTON, 1986).

Os pacientes devem estar conscientes que a maioria dos métodos de exame para LDL não medem realmente o LDL em seu sangue, uma partícula de tamanho muito menor. Por razões de custo, os valores de LDL têm sido estimados usando-se a fórmula Friedewald: [colesterol total] – [HDL total] – 20% do valor de triglicerídeos = LDL estimado. A base disto é que o colesterol total é definido como a soma de HDL, LDL e VLDL. Geralmente somente o colesterol total, o HDL e os triglicerídeos são realmente medidos. O VLDL é estimado a quinta parte dos triglicerídeos. É importante estar em jejum por pelo menos de oito a 12 horas antes do exame de sangue porque os níveis de triglicerídeos variam significativamente com a ingestão de alimentos.

1.4 DOENÇAS

1.4.1 Aterosclerose

A doença ateromatosa é ubíqua em países industrializados, é uma das causas mais comuns de morte como, por exemplo, o infarto do miocárdio e incapacidade, como ocorre no Acidente Vascular Cerebral (AVC) (RANG, 2004).

O ateroma é uma doença focal da íntima das artérias de grande e médio calibre. Sua patogênia evolui no decorrer de muitas décadas e, durante a maior parte desse tempo as lesões permanecem clinicamente silenciosas, de modo que o aparecimento de sintomas assinala a presença de doença avançada ou desenvolvimento de trombose (RANG, 2004).

Os estudos epidemiológicos realizados identificaram numerosos fatores de risco associados à doença ateromatosa. Alguns deles não podem ser alterados, como acontece na história familiar de cardiopatia isquêmica, enquanto outros podem sê-lo, constituindo assim alvos potenciais para a terapêutica farmacológica (RANG, 2004).

Quadro 1: Fatores de riscos modificáveis associados à doença ateromatosa

| |
|--|
| - Aumento das lipoproteínas de baixa densidade |
| - Redução das lipoproteínas de alta densidade |
| - Hipertensão |
| - Diabetes mellitus |
| - Tabagismo |
| - Obesidade |
| - Inatividade física |
| - Elevação da proteína C reativa |
| - Aumento dos fatores de coagulação (por ex., fator VII, fibrinogênio) |
| - Elevação da homocisteína |
| - Aumento da lipoproteína(a) |

Fonte: RANG (2004, p. 350)

Muitos fatores de risco causam disfunção endotelial, evidenciado pela redução da resposta vasodilatadora à acetilcolina ou o aumento do fluxo sanguíneo (denominado “dilatação mediada pelo fluxo”, uma resposta que é inibida por substâncias que bloqueiam a síntese de óxido nítrico - NO). O endotélio sadio produz NO e outros mediadores que protegem contra o atheroma, de modo que é provável que os efeitos adversos de muitos fatores de riscos metabólicos sobre o endotélio representem uma via comum através do qual promovem a formação de lesões ateromatosas (RANG, 2004).

Acredita-se que o estágio inicial no desenvolvimento destas lesões seja o dano das células endoteliais e da íntima subjacente. O dano pode ser causado por desgaste físico do endotélio, por substâncias anormais no sangue, ou mesmo pelo efeito da pressão arterial pulsátil sobre a parede do vaso. Uma vez iniciado o dano, as células musculares lisas proliferam e migram da média das artérias até as lesões. Logo após, substâncias lipídicas do sangue, principalmente o colesterol, começam a se depositar nas células musculares em proliferação, constituindo as placas ateromatosas. Como estas placas contêm muito colesterol, elas são muitas vezes denominadas simplesmente de depósito de colesterol. Nos estágios mais tardios das lesões, fibroblastos infiltram as áreas degenerativas e causam a esclerose (fibrose) progressiva das artérias. Além disso, freqüentemente ocorre precipitação de cálcio junto com lipídeos formando placas calcificadas. Quando estes dois processos ocorrem, as artérias se tornam extremamente endurecidas, e a doença é então denominada aterosclerose (GUYTON, 1986).

É evidente que as artérias ateroscleróticas perdem a maior parte de sua distensibilidade e, devido às áreas degenerativas, se rompem com facilidade. Além disso, as placas ateromatosas freqüentemente fazem protusão através da íntima até o sangue e sua superfície áspera provoca o desenvolvimento de coágulos sanguíneos, com a formação resultante de trombos e êmbolos. Quase 50% da humanidade morrem devido à aterosclerose. Aproximadamente dois terços destas mortes são causadas por trombos das artérias coronárias e o restante por trombose ou hemorragia de vasos em outras regiões do organismo – especialmente no cérebro, mas também nos rins, fígado, sistema gastrintestinal, membros inferiores, etc (GUYTON, 1986).

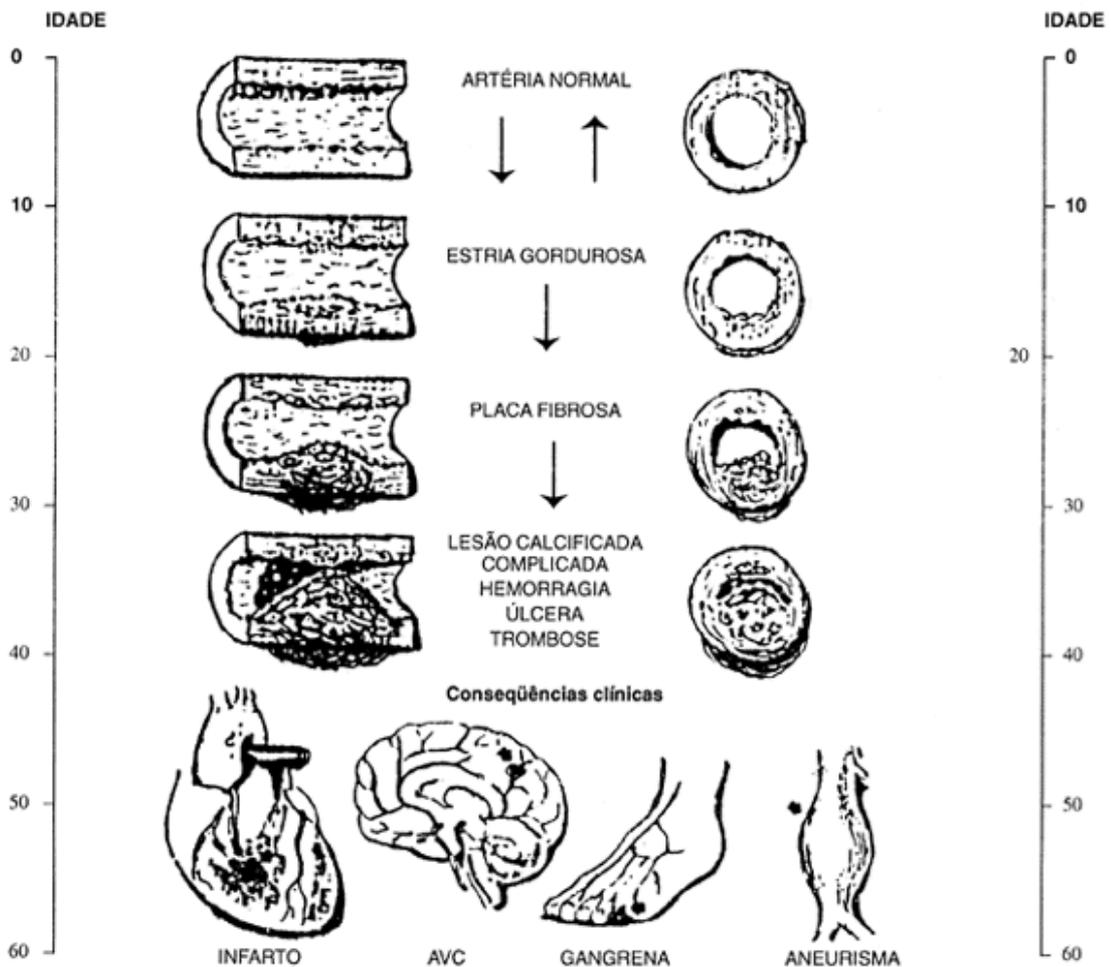


Figura 8: Progressão da aterosclerose.

Fonte: Disponível em <<http://www.artériosclerose.med.br/revistas/sbacvrj/1998/2/Atualizacaop50.htm>> Acesso em: 30 de set. 2007.

A aterosclerose é uma doença que ocorre principalmente em indivíduos com idade avançada, mas pequenas placas ateromatosas podem quase sempre ser encontradas nas artérias de adultos jovens. Contudo, a doença global é o resultado de dano vascular e deposição lipídica durante a vida inteira e não apenas da deposição durante uns poucos anos (DUQUE, 1998).

Maior número de homens que de mulheres morrem de doença cardíaca aterosclerótica. Isto é especialmente verdadeiro para homens com menos de 50 anos de idade. É possível, portanto, que o hormônio sexual masculino acelere o desenvolvimento de aterosclerose, ou que o feminino proteja o indivíduo da aterosclerose. De fato, em alguns estudos clínicos a administração de estrógenos a homens que já tinham apresentado trombose das coronárias reduziu o número de

crises coronarianas. Além disso, a administração de estrógenos a frangos com placas ateromatosas nas coronárias determinou, em alguns casos, a regressão da doença (BURTIS e ASHWOOD, 1996).

1.4.2 Dislipidemias e Dislipoproteinemias

Alterações da concentração de lipídeos e lipoproteínas plasmáticas. As dislipidemias podem ser subdivididas em hiperlipoproteinemias (hiperlipidemias) e hipolipoproteinemias (hipolipidemias); das duas classes a de maior interesse clínico é a das hiperlipoproteinemias freqüentemente associados a um aumento do risco de instalação de outras doenças, tais como doenças isquêmicas do coração, pancreatite, etc (RANG, 2004).

As hiperlipoproteinemias podem, por sua vez, ser classificadas em 2 grupos:

- **Primárias:** Condicionadas geneticamente na maioria dos casos ditos também “familiares”. Podem ser determinadas por herança mono ou poligênica, e a alteração pode se traduzir em defeitos relacionados à apoproteína, aos seus receptores ou ainda às enzimas que participam do sistema de transporte de lipídeos (RANG, 2004).

- **Secundárias:** Surgem associadas e em decorrência de um quadro primário de doença, fatores dietéticos, drogas ou dois mais destes fatores combinados. A obesidade e o álcool freqüentemente são fatores de desencadeamento de hiperlipidemias, tanto primárias quanto secundárias (RANG, 2004).

1.4.2.1 Hiperlipoproteinemias Primárias

Há várias décadas atrás, Fredrikson e Levy criaram uma classificação das hiperlipoproteinemias baseada no padrão eletroforético de separação das mesmas; esta classificação reflete os tipos fenotípicos de alteração, mas não se refere à etiologia ou aos mecanismos fisiopatológicos da doença. Assim mais recentemente, um novo padrão de classificação surgiu, e hoje, ambos são utilizados na prática (BURTIS e ASHWOOD, 1996).

A - Classificação segundo Fredrikson:

São 6 tipos de hiperlipoproteinemias:

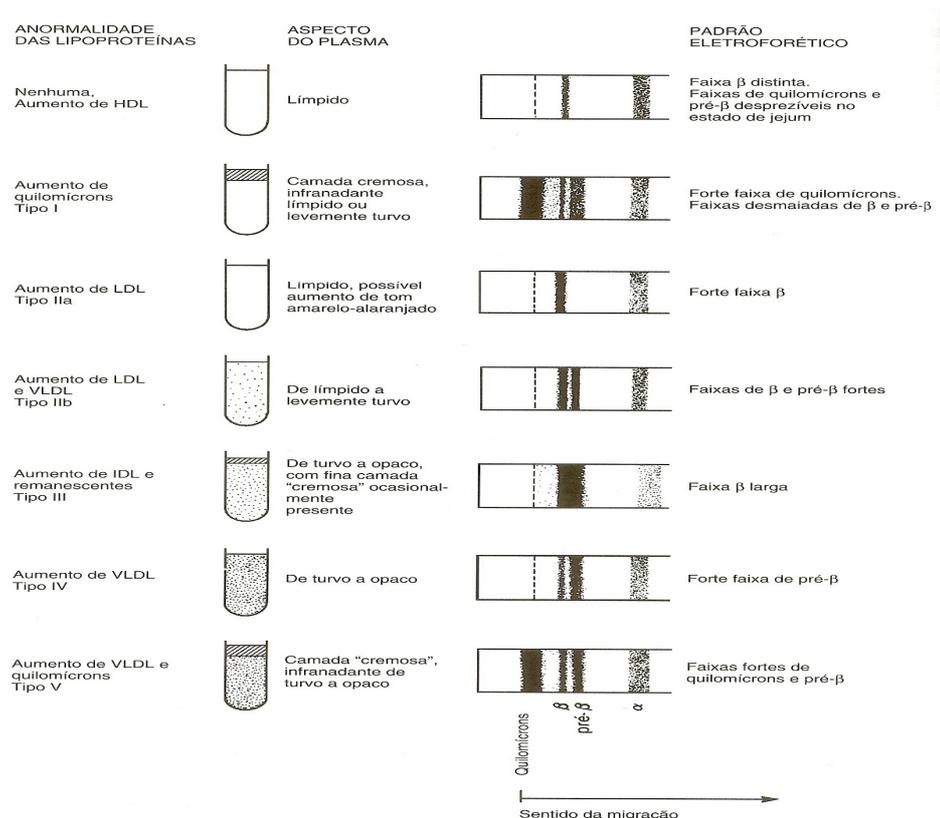


Figura 9: Hiperlipoproteinemias. Aspecto do plasma após 16 horas a quatro graus Celsius. A migração eletroforética é da esquerda para a direita. A linha pontilhada é a origem. As separações relativas são as encontradas tipicamente em agarose ou papel. Em gel de poliacrilamida, a faixa de lipoproteína pré-beta migra mais lentamente.

Fonte: BURTIS e ASHWOOD (1996, p. 376).

B - Classificação fisiopatológica

São sete classes associáveis a um dos grupos fenotípicos descritos acima:

- **Deficiência familiar de lipoproteína-lipase (tipo 1):** Essa condição é caracterizada pela depuração muito lenta dos quilomícrons da circulação, conduzindo a níveis anormalmente elevados de quilomícrons. A VLDL pode estar aumentada, porém há diminuição de LDL e HDL. Assim, essa condição é induzida por gordura. Ela pode ser corrigida reduzindo a quantidade de gordura e aumentando a proporção de carboidratos complexos na dieta. Uma variação dessa doença é devida a uma deficiência de apoC-11, necessária como co-fator da lipoproteína-lipase (CORDOVA, 2007; MURRAY, 1994).

- **Hipercolesterolemia familiar (tipo 2):** Os pacientes são caracterizados por hiperbetalipoproteinemia (LDL), que está associada com o aumento do colesterol plasmático. Também, pode haver uma tendência para elevação da VLDL no tipo IIB. Portanto, o paciente pode ter níveis um tanto elevados de triglicerídeos, porém o plasma – o que não ocorre nos outros tipos de hiperlipoproteinemias – permanece límpido. A deposição de lipídeos nos tecidos (por ex., xantomas e ateromas) é comum. Um padrão do tipo II também pode aparecer como resultado secundário do hipotireoidismo. A doença é devida a velocidade reduzida de depuração da LDL da circulação devido a defeito dos receptores de LDL e está associada com o aumento da incidência de aterosclerose. A redução de colesterol e gorduras saturadas na dieta pode ser útil no tratamento. Uma doença que produz hipercolesterolemia devido a outra causa é a doença de Wolman (doença de armazenamento do éster de colesterol). Essa ocorre em virtude da deficiência de colesterol éster hidrolase nos lisossomas das células, tais como fibroblastos que normalmente metabolizam LDL (CORDOVA, 2007; MURRAY, 1994).

- **Hiperlipoproteinemia familiar do tipo III (doença beta larga, doença de eliminação de remanescente, disbetalipoproteinemia familiar):** Essa condição é caracterizada por aumento de quilomícrons e VLDL remanescente: essas são lipoproteínas de densidade mais baixa que 1,019, e que aparecem como uma banda beta larga na eletroforese (beta-VLDL). Ela causa hipercolesterolemia e

hipertriacilglicerolemia. Os xantomas e a aterosclerose ocorrem nas artérias coronárias e periféricas. Recomenda-se o tratamento por redução de peso e dietas contendo carboidratos complexos, gorduras insaturadas e pouco colesterol. A doença é devida a uma deficiência do metabolismo das remanescentes pelo fígado ocasionada por uma anormalidade na apoE, que normalmente se apresenta em três isoformas; E₂, E₃ e E₄. Os pacientes com hiperlipoproteinemia do tipo III possuem somente a E₂, que não reage com o receptor E (CORDOVA, 2007; MURRAY, 1994).

- **Hipertriacilglicerolemia familiar (tipo IV):** Essa condição é caracterizada por altos níveis de triacilgliceróis de produção endógena (VLDL). Os níveis de colesterol sobem proporcionalmente a hipertriacilglicerolemia e freqüentemente ocorre intolerância a glicose. A LDL e a HDL estão em quantidades subnormais. Também, o perfil lipoprotéico esta comumente associado à cardiopatia coronariana, diabetes mellitus do tipo II não insulino-dependente, obesidade e muitas outras condições, incluindo o alcoolismo e a ingestão de hormônios progestacionais. O tratamento da hiperlipoproteinemia primária do tipo IV comporta redução de peso, substituição na dieta de carboidratos solúveis por carboidratos complexos, ingestão de gordura insaturadas, dietas com baixo teor de colesterol e também uso de agentes hipolipidêmicos (CORDOVA, 2007; MURRAY, 1994).

- **Hipercolesterolemia familiar tipo V:** O perfil lipoprotéico é complexo, desde que os quilomícrons e VLDL estão elevados, causando triacilglicerolemia e colesterolemia. As concentrações de LDL e HDL estão baixas. Freqüentemente os xantomas estão presentes; porém, aparentemente, a aterosclerose não é severa. A tolerância à glicose é anormal e freqüentemente associada à obesidade e a diabetes. A causa da condição, que é familiar, não é clara. Tratamento consiste na redução de peso que se obtêm através de dieta pobre em carboidratos ou gorduras. Além disso, foi sugerido que uma outra causa da hiperlipoproteinemia, é a superprodução de apoB, que pode aumentar as concentrações plasmáticas de VLDL e LDL (CORDOVA, 2007; MURRAY, 1994).

- **Hiperalfalipoproteinemia familiar:** Essa é uma condição rara associada com o aumento da concentração de HDL, aparentemente benéfica à saúde (CORDOVA, 2007; MURRAY, 1994).

- **Deficiência familiar de lecitina: colesterol-aciltransferase (LCAT):** Nos indivíduos afetados, as concentrações plasmáticas de ésteres de colesterol e lisolecitinas são baixas, enquanto as concentrações de colesterol e lecitina são altas. O plasma tende a ser turvo. Também são encontrados anormalidades nas lipoproteínas. Uma fração da HDL contém estruturas em forma de discos empilhados ou enrolados que claramente são de HDL nascente, incapazes de captar colesterol devido à ausência de LCAT. Os indivíduos acometidos, também apresentam uma subfração anormal da LDL que é a lipoproteína X encontrada somente em pacientes com colestase. Também o VLDL é anormal, migrando com a beta-lipoproteína na eletroforese (beta-VLDL). Os pacientes com doença parenquimatosa do fígado apresentaram uma diminuição da atividade da LCAT e anormalidades nos lipídeos e lipoproteínas do soro (CORDOVA, 2007; MURRAY, 1994).

1.4.2.2 Hiperlipoproteinemias Secundárias

Muitas hiperlipidemias secundárias seguem o mesmo padrão descrito para os quadros primários. Não existem, porém alterações intrínsecas ao metabolismo das lipoproteínas. As anormalidades desaparecem com a normalização do quadro primário (BURTIS e ASHWOOD, 1996).

Este pode ser caracterizado por doenças como “diabetes mellitus”, hipotireoidismo, gravidez, obesidade, hábitos alimentares, etc (BURTIS e ASHWOOD, 1996).

1.4.2.3 Hipolipoproteinemias

- **Abetalipoproteinemia familiar:** É uma doença hereditária rara que se caracteriza pela ausência de beta-lipoproteínas (LDL) no plasma. Os lipídeos do sangue estão presentes em baixas concentrações – especialmente os acilgliceróis que estão virtualmente ausentes, visto que não se formam quilomícrons ou VLDL. O intestino e o fígado acumulam acilgliceróis. A abetalipoproteinemia é devida a defeito na

síntese da apoB. Estes pacientes desenvolvem retardo de crescimento e degeneração progressiva do SNC, por dificuldade de absorção de ácidos graxos essenciais e de vitaminas lipossolúveis (CORDOVA, 2007; MURRAY, 1994).

- **Hipobetalipoproteinemia familiar:** Nessa condição, a concentração de LDL está entre 10 a 50% do normal, porém ocorre a formação de quilomícrons. Deve-se concluir que a apoB é essencial ao transporte dos triacilgliceróis. A maioria dos indivíduos são saudáveis e de vida longa, tendo menos risco de desenvolverem doença arterial coronariana (DAC) (CORDOVA, 2007; MURRAY, 1994).

- **Deficiência familiar de alfa lipoproteína (doença de Tangier):** Nos indivíduos homocigotos praticamente inexistente a HDL plasmática e acúmulo de ésteres do colesterol nos tecidos. Não há prejuízo da formação de quilomícrons ou secreção de VLDL pelo fígado. Todavia, na eletroforese não aparece a pré-beta-lipoproteína e, ao invés disso, aparece uma faixa beta larga contendo triacilgliceróis endógenos. Isso ocorre em virtude da banda pré-beta normal conter outras apolipoproteínas normalmente fornecidas pela HDL. Os pacientes tendem a desenvolver hipertriacilglicerolemia como resultado da ausência da apoC-11, que usualmente ativa a lipoproteína lipase. Não estão expostos às DACs (CORDOVA, 2007; MURRAY, 1994).

1.5 FONTES NA DIETA

Na alimentação humana, todos os alimentos que contêm gorduras animais possuem colesterol, ao passo que os alimentos que não contêm este tipo de gordura são isentos de colesterol ou possuem quantidades inexpressivas. As principais fontes de colesterol na dieta incluem os ovos, carne de vaca e galinha. As plantas possuem vestígios de colesterol, então mesmo uma dieta vegetariana, que não inclui alimentos animais, possui pequenas quantidades de colesterol (VILELA, 2007).

Uma má alimentação pode acabar provocando doenças do coração, portanto bons hábitos alimentares podem ajudar a reduzir o riscos destes problemas. Isso acontece de fato, mesmo pressupondo a existência de fatores de riscos inalteráveis como idade avançada e um histórico familiar de doenças cardíacas. Não é preciso fazer mudanças radicais em nossos hábitos alimentares para adotarmos uma alimentação saudável para o coração (SCHWARCZ e BERKOFF, 2006).

Uma alimentação inteligente deve ser cultivada desde a infância, fase em que a aterosclerose começa. São precisos de 20 a 30 anos para que as artérias fiquem tão entupidas que comecem a emitir os primeiros sintomas (SCHWARCZ e BERKOFF, 2006).

Os especialistas são unânimes em recomendar uma alteração na alimentação se a contagem de colesterol for superior a 200mg/dL ou se o nível de colesterol LDL for maior que 130mg/dL. O melhor a se fazer, para reduzir os níveis de colesterol, é diminuir a ingestão de gorduras saturadas. Uma alimentação que controle a ingestão de gorduras não permitindo que ultrapasse 20% do total de calorias e que limite as gorduras saturadas a sete por cento ou menos, pode reduzir os níveis de colesterol em até 14% (PAMPLONA, 2007).

O fumo quanto passivo, provoca uma redução dos níveis de antioxidantes saudáveis, como a vitamina C. A fumaça do cigarro também faz o sistema imunológico aumentar os níveis de colesterol LDL (PAMPLONA, 2007).

Os fatores hereditários desempenham papel preponderante no que tange as concentrações individuais de colesterol sanguíneo, porém os fatores dietéticos e ambientais podem baixar o colesterol sanguíneo; desses, o mais benéfico e intensivamente estudado, tem sido a substituição na dieta de alguns ácidos graxos saturados por graxos poliinsaturados e monoinsaturados. Os óleos naturais que

contêm alta proporção de ácidos graxos poliinsaturados são os óleos de girassol, algodão, milho e soja, enquanto o óleo de oliva contém alta concentração de ácidos graxos monoinsaturados. Por outro lado, a manteiga, a gordura de carne e o óleo de côco contêm alta proporção de ácidos graxos saturados (MURRAY, 1994).

A explicação para os efeitos redutores dos ácidos graxos poliinsaturados sobre o colesterol não está esclarecida. Não obstante, diversas hipóteses têm sido aventadas para esclarecer esse efeito, incluindo a estimulação da excreção do colesterol no intestino e a estimulação do colesterol a ácidos biliares. É possível que os ésteres de colesterol dos ácidos graxos poliinsaturados sejam mais rapidamente metabolizados pelo fígado e outros tecidos o que aumentariam as velocidades de renovação e excreção. A outra evidência de que o efeito é devido em sua maior parte, a um desvio de mecanismo de distribuição do colesterol do plasma para os tecidos por causa do aumento da velocidade catabólica de LDL. Em virtude da “up-regulation” de receptores de LDL pelos ácidos graxos poli e monoinsaturados e “down-regulation” pelos ácidos graxos saturados. Os ácidos graxos provocam a formação de partículas menores de VLDL que contêm relativamente mais colesterol, sendo utilizadas pelos tecidos extrahepáticos e uma velocidade menor do que as partículas maiores. Todas essas tendências podem ser consideradas como aterogênicas (MURRAY, 1994).

Quadro 3: Recorrendo a alimentação para controlar o colesterol.

É fato que a alimentação altera o nível de colesterol e de outras gorduras no sangue. Vários estudos comprovaram que uma alimentação rica em produtos animais e em outras gorduras saturadas, geralmente, aumenta as taxas de colesterol no sangue, se compararmos aos baixos níveis de colesterol das pessoas que ingerem cereais integrais, frutas, verduras e legumes. Pessoas com histórico familiar de doenças cardíacas devem controlar a ingestão de alimentos que aumentem o colesterol e enfatizar a ingestão daqueles que baixem o colesterol.

| Alimentos que podem aumentar o colesterol | Alimentos que podem ajudar a baixar o colesterol |
|---|---|
| - margarinas e gorduras vegetais, ricas em gorduras saturadas e em ácidos graxos trans. | - pães integrais, pão sírio, pão de centeio e pães e bolos multicereais. |
| - cookies, bolos, biscoitos e chocolates, principalmente os fabricados com óleos tropicais saturados ou com óleos parcialmente hidrogenados. | - cereais matinais e aveias que contêm farelo de aveia ou de arroz, bem como tofu e outros produtos a base de soja. |
| - laticíneos integrais, como queijos, creme de leite e manteiga – todos ricos em gorduras saturadas. | - legumes e verduras, como milho doce, cebola, alho, fava e vagem. |
| - carnes gordas e produtos a base de carne, como bifes com gordura, costeleta de porco ou de cordeiro, hamburques, bacon, salsichas e outros frios. | - frutas como laranja, maçã, pêra, banana e outras frutas secas como damasco, figo e ameixa seca. |
| | - nozes e similares, amendoas, pecã, sementes de gergelim e de girassol. |

Fonte: SCHWARCZ e BERKOFF (2006, p. 129).

1.6 MEDICAMENTOS

São utilizados diversos fármacos para reduzir o colesterol das LDL do plasma. A terapia farmacológica para reduzir os lipídeos plasmáticos constitui apenas uma abordagem para o tratamento, e é utilizada em associação a controle dietético e correção de outros fatores de risco cardiovasculares modificáveis (RANG, 2004).

O tratamento farmacológico é acionado quando a dieta não atingir a resposta recomendada, quando o LDL for maior que 160mg/dL em situações de alto risco, ou maior que 190mg/dL em qualquer situação (CORDOVA, 2007).

Quadro 2: Principais fatores de risco de acordo com o National Cholesterol Education Program.

| |
|---|
| <p>1 - IDADE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Homens: 45 anos - Mulheres: Depois da menopausa |
| <p>2 – FUMO</p> |
| <p>3 - HIPERTENSÃO</p> <p>Mesmo quando tratada</p> |
| <p>4 - DIABETES</p> |
| <p>5 - HISTÓRIA DE DOENÇA CARDIOVASCULAR EM PARENTES DE PRIMEIRO GRAU</p> <p>Doenças instaladas em parentes masculinos antes dos 55 anos de idade ou em parentes femininos com menos de 65 anos.</p> |
| <p>6 - NÍVEIS DE HDL ABAIXO DE 35 MG POR DL</p> |

Fonte: Disponível em <<http://drauziovarella.ig.com.br/artigos/colesterol.asp>> . Acesso em: 16 de set. 2007.

Tabela 3: Estratégia para indicar a restrição de gordura na dieta e o momento em que o tratamento medicamentoso deve ser introduzido.

| Número de fatores de risco | Limiar para início de dieta | | Limiar para início de medicamentos | |
|-----------------------------------|-----------------------------|-----|------------------------------------|-----|
| | colesterol* | | colesterol* | |
| | Total | LDL | Total | LDL |
| Zero a um | 240 | 160 | 275 | 190 |
| Igual ou maior que dois | 200 | 130 | 240 | 160 |
| Portador de doença cardiovascular | 160 | 100 | 200 | 130 |

Fonte: Disponível em <<http://drauziovarella.ig.com.br/artigos/colesterol.asp>>. Acesso em: 16 de set. 2007.

A seleção dos pacientes para tratamento farmacológico permanece controversa, mas não por motivos de custo: o benefício é maior para aqueles que apresentam maior risco, incluindo pacientes com doenças ateroscleróticas sintomáticas e com fatores de risco cardiovasculares, bem como indivíduos com concentrações plasmáticas extremamente elevadas de colesterol (RANG, 2004).

As principais classes de substâncias utilizadas clinicamente são:

- **Estatinas:** A enzima que limita a velocidade da síntese do colesterol é HMG-CoA redutase, que catalisa a conversão da HMG-CoA em ácido mevalônico (RANG, 2004). Inibem a síntese endógena de colesterol e aumentam os receptores para LDL no fígado. Seus efeitos surgem em média após quatro semanas de tratamento com poucos efeitos colaterais (MURRAY, 1994; CORDOVA, 2007). O principal efeito bioquímico das estatinas consiste em

reduzir as concentrações da LDL colesterol. Além disso, as estatinas reduzem os triglicerídeos plasmáticos e aumentam o HDL colesterol. A atorvastatina produz inibição prolongada da HMG-CoA redutase. Seus efeitos sobre eventos coronarianos e na sobrevivência de pacientes ainda não foi relatado (RANG, 2004). A lovastatina mostrou resultados promissores no tratamento de hipercolesterolemia familiar, podendo diminuir em até 30% o colesterol no soro de indivíduos com essa doença. Essa droga é ainda mais efetiva quando combinada com uma resina ingerível que liga sais biliares e previne a reabsorção dos mesmos a partir do intestino (LEHNINGER e NELSON, 1995).

- **Fibratos:** Dispõe-se de vários derivados do ácido fólico, incluindo bezafibrato, ciprofibrato, genfibrozila, fenofibrato e clofibrato. Essas substâncias atuam como agonistas no receptor ativado pelo proliferador do peroxissoma alfa (PPA-R-alfa, peroxisome proliferator-activated receptor alfa), um receptor que pertence à superfamília dos receptores nucleares, que estimula a degradação beta-oxidativa dos ácidos graxos. Os fibratos estimulam a lipoproteína lipase, com conseqüente aumento da hidrólise dos triglicerídeos em quilomícrons e partículas de VLDL, e liberam ácidos graxos livres para armazenamento no tecido adiposo ou para metabolismo no músculo estriado. Além disso, essas substâncias provavelmente diminuem a produção hepática de VLDL e aumentam a captação hepática de LDL. Além desses efeitos sobre as lipoproteínas, os fibratos reduzem o fibrinogênio plasmático, melhoram a tolerância à glicose e inibem a inflamação do músculo liso vascular ao inibirem a expressão do fator de transcrição NF-kB. A exemplo dos efeitos das estatinas, que não reduzem as LDL, existe muito interesse nessas ações, embora ainda não se saiba se elas são clinicamente importantes (RANG, 2004). O clofibrato e genfibrozil exercem pelo menos parte de seus efeitos hipolipidêmicos desviando o influxo hepático dos ácidos graxos livres das vias de esterificação naquelas de oxidação. Assim, o fígado diminui a secreção de triacilgliceróis e colesterol ligados a VLDL. Além disso, essas drogas facilitam a hidrólise dos triacilgliceróis da VLDL pela lipoproteína-lipase (MURRAY, 1994).

- **Resinas de ligação de ácidos biliares:** A colestiramina e o colestipol são resinas de troca iônica que combinam-se com os sais biliares impedindo sua reabsorção, desse modo aumentando as perdas fecais (MURRAY, 1994). O resultado consiste em diminuição da absorção do colesterol exógeno e aumento do metabolismo do colesterol endógeno em ácidos biliares no fígado. Essa situação resulta em maior expressão dos receptores do LDL nos hepatócitos e, portanto, em remoção aumentada das LDL do sangue e redução das concentrações plasmáticas de LDL colesterol. As concentrações de HDL colesterol permanecem inalteradas, e pode haver aumento indesejável dos triglicerídeos (RANG, 2004).

- **Acido nicotínico:** É uma vitamina que tem sido utilizada em doses na ordem de gramas como agentes hipolipêmicos. Essas substâncias inibem a produção hepática de triglicerídeos e a secreção de VLDL, resultando indiretamente em diminuição moderada das LDL e aumento das HDL, possuem intensos efeitos colaterais (RANG, 2004; CORDOVA, 2007).

- **Probucol:** Diminui a concentração plasmática tanto das LDL quanto das HDL. O lugar que ocupa na terapia ainda não foi definido – a substância possui propriedades distintas que poderiam ser desejáveis (por ex., propriedade antioxidante) ou não (por ex., reduzindo os níveis de HDL e prolongando o potencial de ação cardíaca) (RANG, 2004).

2 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O colesterol é uma molécula importante para o homem, possui várias funções essenciais no organismo como auxiliar da digestão de gorduras, participam na formação das membranas celulares, e ainda, uma pequena porção é utilizada na síntese de hormônios. Porém quando se encontra em níveis elevados ou em conjunto com alguns fatores de risco, como distúrbios genéticos e/ou adquiridos pode ocasionar enfermidades, como a aterosclerose e doença coronariana.

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis por 12 milhões de óbitos anualmente em todo o mundo. No Brasil, as DCVs são responsáveis por 34% dos óbitos globais, sendo aproximadamente um terço por doenças isquêmicas do coração (DIC).

Para a diminuição dos riscos dessas enfermidades e melhor qualidade de vida, é fundamental o controle periódico do colesterol total e suas frações, como também adotar um estilo de vida saudável com dieta balanceada e exercícios físicos regulares. Quando estas práticas não forem o suficiente para o controle do colesterol, podemos contar com um aporte de medicamentos que ajudam no controle da colesterolemia, diminuindo assim, o risco de certas patologias.

REFERÊNCIAS

BURTIS C.A., ASHWOOD, E.R. **Tietz: Fundamentos de Química Clínica**. 4ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

CARVALHO, E. **Colesterol: Factos e Ficções**. Mensagem recebida por <aninha_andreolli@hotmail.com> em 27 de Agosto de 2007.

CORDOVA, C. **Lipídeos e Dislipidemias**. Disponível em <<http://home.furb.br/cmcordova/Aulas/Lipideos%20e%20Dislipidemias.ppt#304,55,HDL>> Acesso em: 2 de out. 2007.

DUQUE, F. L. V. Aterosclerose: Aterogênese e Fatores de Risco. **Revista de Angiologia e Cirurgia Vascul**. Rio de Janeiro, vol. 7, n. 2, 1998. Disponível em <<http://www.arteriosclerose.med.br/revistas/sbacvrj/1998/2/Atualizacaop50.htm>>. Acesso em: 30 de set. 2007.

GOOGLE. Disponível em <<http://pt.wikipedia.org/wiki/Colesterol>>. Acesso em: 15 de set. 2007.

GUYTON, A.C. **Tratado de Fisiologia Médica**. 6ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986.

GUYTON A. C; HALL, J.E. **Fisiologia Humana e Mecanismos das Doenças**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1998

HENRY, J.B. **Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais**. 19ª ed. São Paulo: Malole, 1999.

LEHNINGER, A. L., NELSON D. L., COX, M. M. **Princípios de Bioquímica**. 2ª edição. São Paulo: Sarvier, 1995.

MARZZOCO A., TORRES, B. B. **Bioquímica Básica**. 3ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

MURRAY, R.K. **Harper: Bioquímica**. 7ª edição. São Paulo: Atheneu, 1994.

PAMPLONA, J. **O Poder Medicinal dos Alimentos**. 1ª edição. Tatuí: Casa Publicadora Brasileira, 2007.

RANG, H.P, **Farmacologia**. 5ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

SCHWARCZ, J., BERKOFF, F. **Alimentos Saudáveis Alimentos Perigosos**. 1ª edição. Rio de Janeiro: Reader's Digest, 2006.

VARELLA, D. **Como Manter seu Colesterol Sob Controle**. Disponível em <<http://drauziovarella.ig.com.br/artigos/colesterol.asp>> . Acesso em: 16 de set. 2007.

VILELA, A. L. M. O Colesterol. **Anatomia & Fisiologia humana**. Disponível em <<http://www.afh.bio.br/digest/digest2.asp>>. Acesso em: 20 de set. de 2007.