



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

EDERSON LAURINDO HOLANDA DE SOUSA

MARCADORES BIOQUÍMICOS E GENÉTICOS NA PREDIÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM JOVENS UNIVERSITÁRIOS BRASILEIROS E AFRICANOS.

FORTALEZA

2020

EDERSON LAURINDO HOLANDA DE SOUSA

MARCADORES BIOQUÍMICOS E GENÉTICOS NA PREDIÇÃO DE FATORES DE
RISCO PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM JOVENS UNIVERSITÁRIOS
BRASILEIROS E AFRICANOS.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Biotecnologia. Área de concentração: Desenvolvimento de agentes profiláticos, terapêuticos e testes diagnósticos.

Orientadora: Prof. Dr^a Maria Goretti Rodrigues de Queiroz.

Coorientador: Prof. Dr. Tiago Lima Sampaio.

FORTALEZA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S696m Sousa, Ederson Laurindo Holanda de.

Marcadores bioquímicos e genéticos na predição de fatores de risco para doenças cardiovasculares em jovens universitários brasileiros e africanos. / Ederson Laurindo Holanda de Sousa. – 2020.
101 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (Rede Nordeste de Biotecnologia), Fortaleza, 2020.

Orientação: Profa. Dra. Maria Goretti Rodrigues de Queiroz.

Coorientação: Prof. Dr. Tiago Lima Sampaio.

1. Doenças Cardiovasculares. 2. Etnicidade. 3. Apolipoproteínas. 4. Polimorfismos. 5. Lagtime. I. Título.
CDD 660.6

EDERSON LAURINDO HOLANDA DE SOUSA

MARCADORES BIOQUÍMICOS E GENÉTICOS NA PREDIÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM JOVENS UNIVERSITÁRIOS BRASILEIROS E AFRICANOS.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Biotecnologia. Área de concentração: Desenvolvimento de agentes profiláticos, terapêuticos e testes diagnósticos.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dra. Maria Goretti Rodrigues de Queiroz
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profª. Dra. Alice Maria Costa Martins
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dra. Silvânia Maria Mendes de Vasconcelos
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dra. Ana Cristina de Oliveira Monteiro Moreira
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Aos meus pais e familiares, fontes de todas as
forças e motivo de todas as conquistas.

AGRADECIMENTOS

A Deus, força motriz da minha vida e a quem sempre confiei esta jornada.

Aos meus familiares, pais, irmãs, sobrinhos, por me servirem de fonte de força e reflexo da minha dedicação aos estudos e ao trabalho.

À minha orientadora, Profa. Maria Goretti Rodrigues de Queiroz, um ser iluminado a quem devo muita gratidão desde a posse no concurso de farmacêutico da UFC até a finalização deste doutorado. Além de uma companheira de inúmeros cafés com direitos a infinitas conversas dos mais variados assuntos.

Ao Daniel Freire de Sousa, o grande mentor deste projeto de doutorado e quem transpassou a relação de orientador para de um amigo pessoal.

A todos que fazem o COASE-UNILAB pela ajuda e apoio na coleta dos participantes deste estudo.

A todos que fazem parte do Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas Prof. Dr. Eurico Litton Pinheiro de Freitas – LACT, em especial ao colega de doutorado e amigo de trabalho Jânio Emanuel Andrade Cavalcante pelo suporte direto e indireto na execução deste projeto.

Ao meu amigo Allysson Jordan Xavier Silva, o bolsista de iniciação científica que virou um dos meus melhores amigos pessoais por ter participado desde os primeiros problemas de coleta de amostras até a revisão desta tese, além do caráter e personalidade ímpar.

Ao Richard Rarison Cavalcante Meneses, amigo de doutorado e de laboratório, a quem me socorri na implementação de testes no LACT.

Ao meu amigo Tiago Sampaio, por sua amizade e colaboração para melhorias desta tese. Uma pessoa de imagem indissociável da nossa outra grande amiga Renata Santos, os quais me alegro muito em nutrir tal amizade.

Aos professores membros da banca de defesa deste doutorado Alice Maria Costa Martins, Ana Cristina de Oliveira Monteiro Moreira, Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes e Silvânia Maria Mendes de Vasconcelos pelo enriquecimento deste trabalho quando fizeram correções e sugestões que agregaram um maior refino científico a esse.

E a todos que diretamente ou indiretamente contribuíram nessa jornada de aprendizado e finalização deste grande projeto.

“ Ah! Eu me ofereço esse momento
Que não tem paga e nem tem preço
Essa magia eu reconheço
Aqui está a minha sorte
Me descobrir tão fraco e forte
Me descobrir tão sal e doce
E o que era amargo acabou-se
É bom dizer viver, valeu
É bom dizer amar, valeu.
Amar, valeu.”

Gonzaga Jr.

RESUMO

As doenças cardiovasculares estão entre as principais causas de mortalidade em todo o mundo, e a dislipidemia é o principal fator de risco. Portanto, o estudo de marcadores bioquímicos e genéticos são necessários para o diagnóstico precoce dos riscos dessas doenças. O objetivo do trabalho foi avaliar biomarcadores relacionados aos riscos de doenças cardiovasculares em jovens saudáveis brasileiros e africanos. Desta forma, foram medidos peso, altura, circunferência abdominal (CA), porcentagem de gordura corporal e pressão arterial sistêmica; além de coletadas amostras de sangue em jejum para análise bioquímica e genética. Triglicerídeos, colesterol total, HDL-c, apolipoproteínas A-I e B e PCR-us foram medidos em equipamento automatizado, utilizando kits comercialmente disponíveis, além dos testes de capacidade antioxidante do HDL e da atividade enzimática da Paraoxonase 1; somado às análises dos polimorfismos genéticos rs670 da ApoA-I e rs693 da ApoB. Após análise estatística, foi verificado que IMC, CA, gordura (%), triglicerídeos, razão ApoB/ApoA-I e Vmax foram maiores nos brasileiros, enquanto HDL-c, ApoA-I, Lagtime, Tmax e PON1 foram maiores nos africanos. Nos brasileiros, a razão ApoB/ApoA-I estava relacionada a fatores de obesidade e perfil lipídico, mas nos africanos estava relacionada apenas aos lipídios. A capacidade antioxidante do HDL e a atividade PON1 foi melhor nos africanos. Através de testes de independência, observamos uma associação com risco moderado de infarto do miocárdio com o gênero em africanos. Na análise de regressão logística binária, verificou-se que os homens em geral - e particularmente os africanos - apresentaram maior risco de infarto do miocárdio do que as mulheres pela ApoB/ApoA-I [Odds Ratio 2.144 (IC95%: 1.343-4.424)], dados complementado pelo PCR-us para maior risco em homens [O.R. 1,904 (IC95%: 1,152 – 3,146)]. O alelo G do rs670 e o C do rs693 foram os mais frequentes nos dois grupos, bem como o alelo A do rs670 foi um fator de risco para os brasileiros por ter apresentado menores HDL-c e ApoA-I, enquanto o alelo T do rs693 foi um fator de risco para os dois grupos por ter sido associado ao aumento de gordura corporal e do LDL-c e diminuição da PON1. Como conclusão deste estudo, foi visto que os brasileiros, principalmente os homens, foram os que apresentaram mais fatores de risco para as doenças cardiovasculares, além de ter sido demonstrado a importância do uso dos outros biomarcadores (PCR-us, *Lagtime*, PON1, rs670 e rs693), sinalizando a importância destes nas rotinas clínico-laboratoriais.

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares. Etnicidade. Apolipoproteínas. Polimorfismos. *Lagtime*.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are among the leading causes of mortality worldwide, and dyslipidemia is the main risk factor. Therefore, the study of biochemical and genetic markers is necessary for the early diagnosis of the risks of these diseases. The objective of the study was to evaluate biomarkers related to the risks of cardiovascular diseases in healthy young Brazilians and Africans. Thus, weight, height, waist circumference (WC), body fat percentage and systemic blood pressure were measured; in addition to fasting blood samples collected for biochemical and genetic analysis. Triglycerides, Total Cholesterol, HDL-c, Apolipoproteins A-I and B and hs-CRP were measured in automated equipment, using commercially available kits, in addition to tests for the antioxidant capacity of HDL and the enzymatic activity of Paraoxonase-1; added to the analysis of the genetic polymorphisms rs670 from *APOA-I* and rs693 from *APOB*. After statistical analysis, it was found that BMI, CA, fat (%), triglycerides, ApoB/ApoA-I ratio and Vmax were higher in Brazilians, while HDL-c, ApoA-I, Lagtime, Tmax and PON1 were higher in Africans. In Brazil, the ApoB/ApoA-I ratio was related to factors of obesity and lipid profile, but in Africans it was related only to lipids. The antioxidant capacity of HDL and PON1 activity was better in Africans. Through independence tests, we observed an association with moderate risk of myocardial infarction with gender in Africans. In the binary logistic regression analysis, it was found that men in general - and particularly Africans - had a higher risk of myocardial infarction than women by ApoB / ApoA-I [Odds Ratio 2.144 (95% CI: 1.343-4.424)], data complemented by hs-CRP for greater risk in men [OR 1.904 (95% CI: 1.152 - 3.146)]. The allele G of rs670 and C of rs693 were the most frequent in both groups, as well as the allele A of rs670 was a risk factor for Brazilians for having lower HDL-c and ApoA-I, while the allele T of rs693 was a risk factor for both groups because it was associated with increased body fat and LDL-c and decreased PON1. As a conclusion of this study, it was seen that Brazilians, especially men, were the ones who presented more risk factors for cardiovascular diseases, in addition to the importance of using other biomarkers (PCR-us, Lagtime, PON1, rs670). and rs693), signaling their importance in clinical and laboratory routines.

Keywords: Cardiovascular Diseases. Ethnicity. Apolipoproteins. Polymorphisms. Lagtime.

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1	– As 10 principais causas de mortes mundiais em 2016.....	15
Figura 2	– Desenvolvimento de uma lesão aterosclerótica.....	20
Figura 3	– Distinção entre fatores de risco modificáveis e não-modificáveis para DCV.....	21
Figura 4	– Associação entre o <i>stress</i> oxidativo, a resistência insulínica, o diabetes mellitus e as doenças cardiovasculares pela hipótese do “solo comum”.....	25
Figura 5	– Mecanismo de oxidação da LDL <i>in vivo</i>	26
Figura 6	– Classificação dos SNPs quanto à localização no genoma e quanto ao impacto causado na proteína ou fenótipo.....	40
Figura 7	– Perfil típico da oxidação da LDL por CuSO ₄ no ensaio <i>Lagtime</i>	48
Figura 8	– Padrão de homozigose na sonda marcada com o fluoróforo VIC pela técnica do PCR-RT.....	51
Figura 9	– Padrão de homozigose na sonda marcada com o fluoróforo FAM pela técnica do PCR-RT.....	51
Figura 10	– Padrão de heterozigose na sonda marcada com os fluoróforos VIC e FAM pela técnica do PCR-RT.....	52
Gráfico 1	– Estratificação do risco de infarto do miocárdio por meio da relação ApoB/ApoA-I nos brasileiros e africanos.....	58
Gráfico 2	– Estratificação do risco cardiovascular por meio da PCR-us nos brasileiros e africanos.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Risco de IAM em relação ao aumento dos valores do índice apo B/apo A-I.	36
Tabela 2	– Estratificação do risco de DCV através dos valores de PCR-us.....	39
Tabela 3	– Dados sóciodemográficos da amostra de brasileiros e africanos.....	53
Tabela 4	– Análise do Modelo Linear Geral para as variáveis antropométricas e bioquímicas das amostras dos brasileiros e africanos.....	55
Tabela 5	– Correlações entre todas as variáveis e a razão ApoB/ApoA-I que foram significativas.....	56
Tabela 6	– Correlações entre todas as variáveis e a PCR-us que foram significativas....	57
Tabela 7	– Teste de Independência do sexo para o risco de infarto do miocárdio de acordo com a razão ApoB/ApoA-I.....	57
Tabela 8	– Regressão logística binária para o risco moderado a alto de infarto do miocárdio em homens quando comparados às mulheres avaliados pela razão ApoB/ApoA-I.....	59
Tabela 9	– Teste de Independência do sexo para o risco de DCV de acordo com PCR-us.....	59
Tabela 10	– Regressão logística binária para o risco moderado a alto de DCV em homens quando comparados às mulheres avaliados pela PCR-us.....	60
Tabela 11	– Correlações entre todas as variáveis e <i>Lagtime</i> que foram significativas.....	61
Tabela 12	– Distribuição do <i>Lagtime</i> em tercís e análise de tendência pelo teste ANOVA.....	61
Tabela 13	– Distribuição dos alelos e dos genótipos dos polimorfismos rs670 e rs693....	62
Tabela 14	– Associação dos alelos e dos genótipos do polimorfismo rs670 com as variáveis que foram significantes.....	64
Tabela 15	– Associação dos alelos e dos genótipos do polimorfismo rs693 com as variáveis que foram significantes.....	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de Variância
APO-A	Apolipoproteína A
APO-B	Apolipoproteína B
AVC	Acidente Vascular Cerebral
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
ET-1	Endotelina-1
GLM	Modelo Linear Geral
HDL-c	Lipoproteína de alta densidade
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
ICAM-1	Moléculas De Adesão Intercelular
LACT	Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas
LDL-c	Lipoproteína de Baixa Densidade
NO	Óxido Nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR-us	Proteína C-Reativa de Alta Sensibilidade
PON1	Paraoxonase-1
PON2	Paraoxonase-2
PON3	Paraoxonase-3
P-selectina	Selectina De Plaquetas
RFU	Unidades de Fluorescência Relativa
SCA	Síndromes Coronarianas Agudas
SNPs	Polimorfismos de Nucleotídeo Único
SPSS	Statistical Product and Service Solutions
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UNILAB	Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
VCAM-1	Moléculas De Adesão Vascular
VLDL-c	Lipoproteína De Muito Baixa Densidade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	Epidemiologia das Doenças Carviovasculares	15
1.2	Fisiopatologia das Doenças Carviovasculares: Aterosclerose	17
1.3	Fatores de risco para às Doenças Cardiovasculares	21
1.3.1	<i>Fatores de risco modificáveis e diretamente relacionados às Doenças Cardiovasculares</i>	22
1.3.1.1	<i>Hipertensão</i>	22
1.3.1.2	<i>Diabetes Mellitus</i>	23
1.3.1.3	<i>Dislipidemias</i>	25
1.3.1.4	<i>Tabagismo</i>	27
1.3.2	<i>Fatores de risco não-modificáveis e outros para as Doenças Cardiovasculares</i>	28
1.3.2.1	<i>Idade</i>	28
1.3.2.2	<i>Sexo</i>	29
1.3.2.3	<i>Etnicidade, Informações Genéticas e Histórico Familiar de DCV</i>	29
1.3.3	<i>Outros Fatores</i>	32
1.4	Diagnósticos das Doenças Cardiovasculares e biomarcadores de predição do risco destas doenças	33
1.4.1	<i>Perfil lipídico</i>	34
1.4.2	<i>Apolipoproteínas A-I e B</i>	35
1.4.3	<i>Capacidade antioxidativa da HDL e Atividade da Paraoxonase 1</i>	37
1.4.4	<i>Proetína C Reativa Ultrassensível</i>	38
1.4.5	<i>Marcadores Genéticos</i>	39
1.5	Justificativa	43
2	OBJETIVOS	44
2.1	Objetivo Geral	44
2.2	Objetivos Específicos	44
3	MATERIAIS E MÉTODOS	45
3.1	Descrições do estudo, da população, do local, do período e os aspectos éticos	45
3.2	Parâmetros Antropométricos e de Pressões Arteriais	46
3.3	Parâmetros Laboratoriais	46

3.4	Avaliação da capacidade antioxidante das partículas de HDL.....	47
3.5	Atividade antioxidante da enzima Paraoxonase-1.....	49
3.6	Análises Genéticas.....	50
3.7	Análises Estatísticas.....	52
4	RESULTADOS.....	53
5	DISCUSSÃO.....	66
6	CONCLUSÃO.....	74
	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	75
	REFERÊNCIAS.....	76
	APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	91
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	97
	ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	98
	ANEXO C – PRIMEIRO ARTIGO PUBLICADO DESTE PROJETO DE PESQUISA.....	100

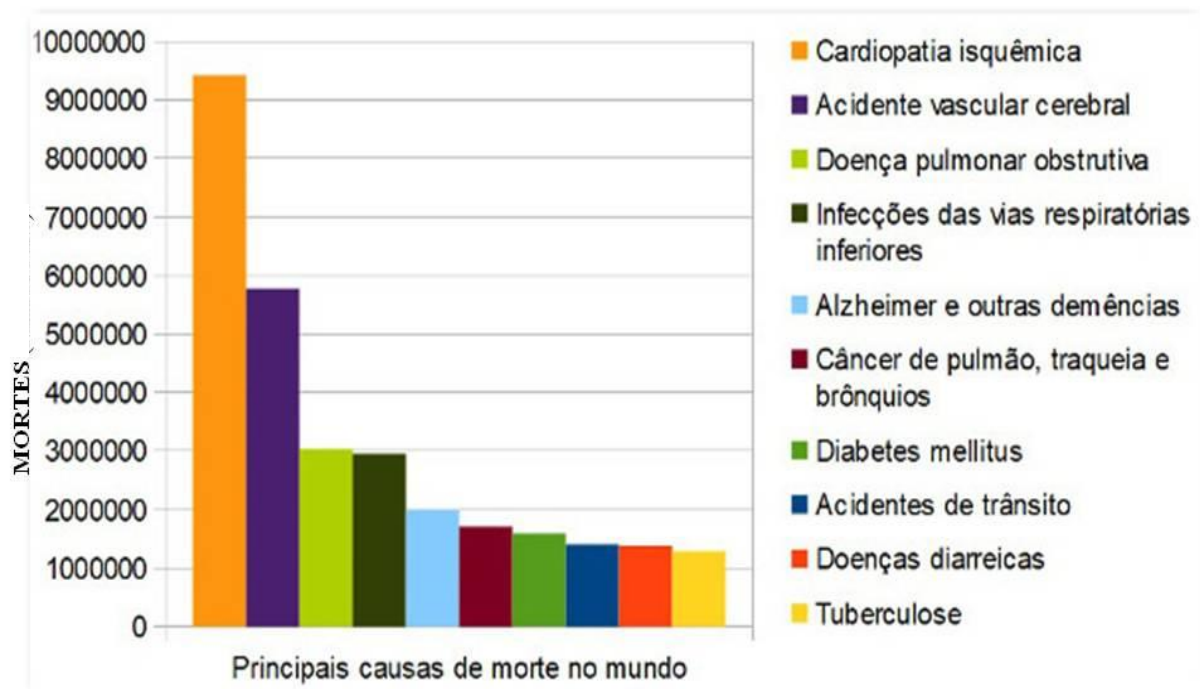
1 INTRODUÇÃO

1.1. Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares

Segundo relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2016, cerca de 41 milhões de mortes ocorreram devido a doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), representando 71% do total de 57 milhões de mortes. A maioria dessas mortes foi causada pelas quatro principais DCNT a saber: Doenças Cardiovasculares (DCV) (17,9 milhões de mortes; representando 44% de todas as mortes por DCNT); Câncer (9,0 milhões de mortes; 22%); Doença Respiratória Crônica (3,8 milhões de mortes; 9%); e Diabetes (1,6 milhão de mortes; 4%) (WHO, 2018; PRÉCOMA *et al.*, 2019).

Desse levantamento em 2016, as Doenças Isquêmicas do Coração e os Acidentes Vasculares Cerebrais foram as principais causas, representando 15,2 milhões das mortes. Ressalta-se que 80% dessas mortes ocorrem em países de média e baixa renda e que continuaram sendo as principais causas de mortalidade em todo o mundo nos últimos 15 anos, como se pode observar na Figura 1 (WHO, 2018).

FIGURA 1 – As 10 principais causas de mortes mundiais em 2016.



Fonte: Figura adaptada de WHO (2018).

Mesmo as DCV representando as principais causas de mortes mundiais, estudos mostraram uma tendência de redução da mortalidade em 39% por tais agravos em vários países, principalmente naqueles mais desenvolvidos da Europa Ocidental, EUA e Canadá; enquanto que há uma tendência de aumento da incidência nos países mais pobres e em desenvolvimento. Tais reduções são justificadas pelo melhor controle dos fatores de risco, pelas melhorias nos diagnósticos, tratamentos clínicos e intervencionistas (NICHOLS *et al.*, 2014; MOZAFFARIAN *et al.*, 2015; MIRANDA *et al.*, 2019; WEKESAH *et al.*, 2019).

Nesse contexto, os dados brasileiros apontam para as mesmas tendências, as de maiores incidências e menores mortalidades, as quais a mortalidade por DCV representou 29% das DCNT brasileiras (74% do total de mortes no Brasil), totalizando 383.961 óbitos em 2017 (WHO, 2018). Diante desses dados, faz-se necessário entender a progressão e o perfil de tais doenças no país, tendo em vista ser um país de proporções continentais, atravessando uma transição demográfica e, sobretudo, um país extremamente heterogêneo em termos sociais, econômicos, culturais e demográficos (BAPTISTA; QUEIROZ; RIGOTTI, 2018).

Ademais, estudos epidemiológicos sugerem um declínio nos números absolutos de mortes por doenças cardiovasculares no Brasil entre 1980 (636 mortes/100 mil habitantes) a 2012 (372 mortes/100 mil habitantes). Porém, persistem diferenças desses números de acordo com regiões, sexo e idade; como apontado por estudos que observaram maiores incidência nas regiões Sul e Sudeste, mas com um declínio nas taxas de mortalidade de 1980 a 2012 em ambos os sexos, enquanto observaram menores incidências nas regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste, mas com tendência de aumento da mortalidade (MANSUR; FAVARATO, 2016; BAPTISTA; QUEIROZ; RIGOTTI, 2018).

Assim como o Brasil, países pobres e em desenvolvimento na África estão passando por mudanças epidemiológicas com aumento da tendência das DCNT, em especial aumento das doenças cardiovasculares. Historicamente, esse continente é acometido por problemas de desnutrição e por doenças infectocontagiosas, entre elas: HIV, Tuberculose e Malária. Porém, com advento das mudanças no estilo de vida, urbanização não planejada ou insustentável, aumento e envelhecimento da população, emergiram o aumento de outras morbidades como hipertensão, diabetes e obesidade. Desta forma, tais dados refletem no número de 1 milhão de mortes por DCV na África Subsaariana em 2013 (KEATES *et al.*, 2017; HAMID; GROOT; PAVLOVA, 2019; MUDIE *et al.*, 2019; WEKESAH *et al.*, 2019).

Assim, além do diagnóstico e tratamento dessas enfermidades, há a necessidade de uma identificação e combate aos fatores de risco, tendo em vista o aumento a cada ano dos casos de DCV em indivíduos mais jovens. Por isso, a necessidade de mais estudos em

diferentes grupos e populações para melhor diagnosticar tais fatores de risco precocemente; pois os diferentes hábitos culturais, alimentares e de estilos de vida, assim como as informações genéticas entre as populações interferem nesses fatores (KULLER, 2004; FRONTINI *et al.*, 2007; SLIWA *et al.*, 2012; QIN *et al.*, 2015; MESHKINI *et al.*, 2017).

1.2. Fisiopatologia das Doenças Cardiovasculares: Aterosclerose

As doenças cardiovasculares são representadas por diversas patologias e síndromes de causas e sintomas distintos, desencadeadas por interações entre os fatores ambientais e a suscetibilidade genética. Entre tais enfermidades, listam-se: Insuficiências Cardíacas, Cardiopatias (Congênitas, Isquêmicas, Hipertensivas), Doença Cardíaca Valvular e Miocárdica não-isquêmica (KUMAR, ABBAS, ASTER, 2013).

Em relação a essa lista, as Insuficiências Cardíacas e as Cardiopatias Isquêmicas (Doenças Isquêmicas Agudas) são as de maiores prevalências, sendo as doenças isquêmicas as de maior letalidade, representando 80% a 90% das mortes cardiovasculares. Nesse sentido, os eventos isquêmicos no coração, também denominados de Síndromes Coronarianas Agudas (SCA), variam desde a Angina até o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) (KUMAR, ABBAS, ASTER, 2013; BURTIS, BRUNS, 2016).

As SCA ocorrem devido a um desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio no miocárdio, o que dependendo da intensidade e do tempo, a hipóxia pode causar danos leves nos miócitos ou mesmo necrose destes. Assim, a progressão desses eventos cursa com o desenvolvimento da Angina (sem morte celular) até o IAM (com morte celular), grandes responsáveis por tais mortes cardiovasculares (BURTIS, BRUNS, 2016).

Diante do exposto, a Aterosclerose é a principal causa das alterações cardiovasculares que culminam nas SCA. Tal agravo é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial, que ocorre em resposta à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre (FALUDI *et al.*, 2017). Em pacientes vulneráveis, a aterosclerose se desenvolve por meio da influência de condições que traumatizam o endotélio, como envelhecimento, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, diabetes e a própria obesidade. Esses fatores danificam o endotélio e estimulam uma reação inflamatória/proliferativa na parede vascular (BARBALHO *et al.*, 2015).

Desta forma, a formação da placa aterosclerótica envolve mediadores inflamatórios, lipoproteínas de baixa densidade aderidas ao endotélio, fatores quimiotáticos

que estimulam a adesão de leucócitos e fatores de crescimento derivados de plaquetas que estimulam a atividade fibroproliferativa. Assim, todo esse fenômeno descrito pode levar a formação de uma capa fibromuscular que cobre a placa aterosclerótica, progressivamente diminuindo a luz do vaso e por fim pode gerar uma total obstrução. Clinicamente, tais alterações podem causar um Aneurisma (enfraquecimento e ruptura do vaso sanguíneo), Embolia (oclusão do vaso pelo trombo) e a Estenose (obstrução do vaso pelo crescimento da placa) (KUMAR, ABBAS, ASTER, 2013; FALUDI *et al.*, 2017; SOUSA, RIBEIRO, 2019).

As lesões ateroscleróticas são silenciosas e cumulativas ao longo da vida, apresentando três fases de patogêneses, a saber: iniciação, progressão e complicação. A iniciação decorre de uma disfunção endotelial, na qual o fluxo sanguíneo turbulento ou não laminar (especialmente em pontos de ramificação da árvore arterial) promove desequilíbrio na produção de mediadores que regulam o tônus vascular, a agregação plaquetária, a coagulação e a fibrinólise. Nesse microambiente, há a diminuição da síntese de Óxido Nítrico (NO), um potente vasodilatador e anti-inflamatório; indução da Endotelina-1 (ET-1), vasoconstritor; além do estímulo de síntese das moléculas de adesão vascular (VCAM-1), moléculas de adesão intercelular (ICAM-1), selectina de plaquetas (P-selectina), selectinas endoteliais (E-selectina), as quais recrutam e se ligam às células inflamatórias (BARBALHO *et al.*, 2015; LIBBY *et al.*, 2019; SOUSA, RIBEIRO, 2019).

Neste cenário de iniciação da aterosclerose pela lesão endotelial, a hipercolesterolemia configura-se como um grande fator de risco, pois as partículas de LDL-c (Lipoproteína de Baixa Densidade), ricas em colesterol, são depositadas e acumulam-se na camada íntima das artérias devido ao rompimento da barreira endotelial, dando seguimento à progressão da lesão (LIBBY *et al.*, 2019; SOUSA, RIBEIRO, 2019).

Desta forma, a progressão ocorre logo após a fixação dos monócitos circulantes às moléculas de adesão, seguida da diapedese dessas células para a camada íntima, as quais são ativadas em macrófagos. Por sua vez, os macrófagos produzem metaloproteinases que degradam matriz extracelular; sintetizam espécies reagentes de oxigênio que irão oxidar a LDL-c em LDLoxi, além de expressar receptores para fagocitar tais partículas oxidadas. Porém, esses receptores atuam de forma descontrolada, captando muitas LDLoxi e formando as células espumosas. Assim, essas células passam a ocupar o espaço subendotelial, compondo as estrias gordurosas e permitindo a liberação de mediadores pró-inflamatórios, as interleucinas 1, 6 e 8 (IL-1, IL-6, IL-8) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que atraem mais leucócitos para o local da lesão, formando a placa ateromatosa (BARBALHO *et al.*, 2015; LIBBY *et al.*, 2019; SOUSA, RIBEIRO, 2019).

Os macrófagos também liberam citocinas pró-inflamatórias, que acarretam a migração de células musculares lisas da camada média para a camada íntima; o que, subsequentemente, atraem e estimulam o crescimento de mais macrófagos. Como resultado dessa ativação do sistema imuno-inflamatório, a interleucina-1 β (IL-1 β), produzida pelos macrófagos, células endoteliais, musculares lisas e plaquetas ativadas, induz a expressão de mais moléculas de adesão; além de, conjuntamente com o TNF- α , estimula a produção de IL-6 por células musculares lisas, o que retroalimenta o estímulo da expressão de macrófagos, fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento de fibroblastos (FGF), favorecendo assim o *looping* da resposta inflamatória (VOLP *et al.*, 2008).

Além disso, a IL-6 modula a síntese hepática da Proteína C Reativa (PCR) e promove elevação dos níveis plasmáticos de fibrinogênio. A IL-6 e a PCR atuam na diminuição da produção de NO e estímulo da liberação de ET-1, prejudicando o mecanismo compensatório de manutenção do fluxo sanguíneo arterial que age sinergicamente com a deposição de colágeno, tornando a parede do vaso mais rígida e, conseqüente, mais propensa ao rompimento (SANTOS *et al.*, 2003; TEIXEIRA *et al.*, 2014).

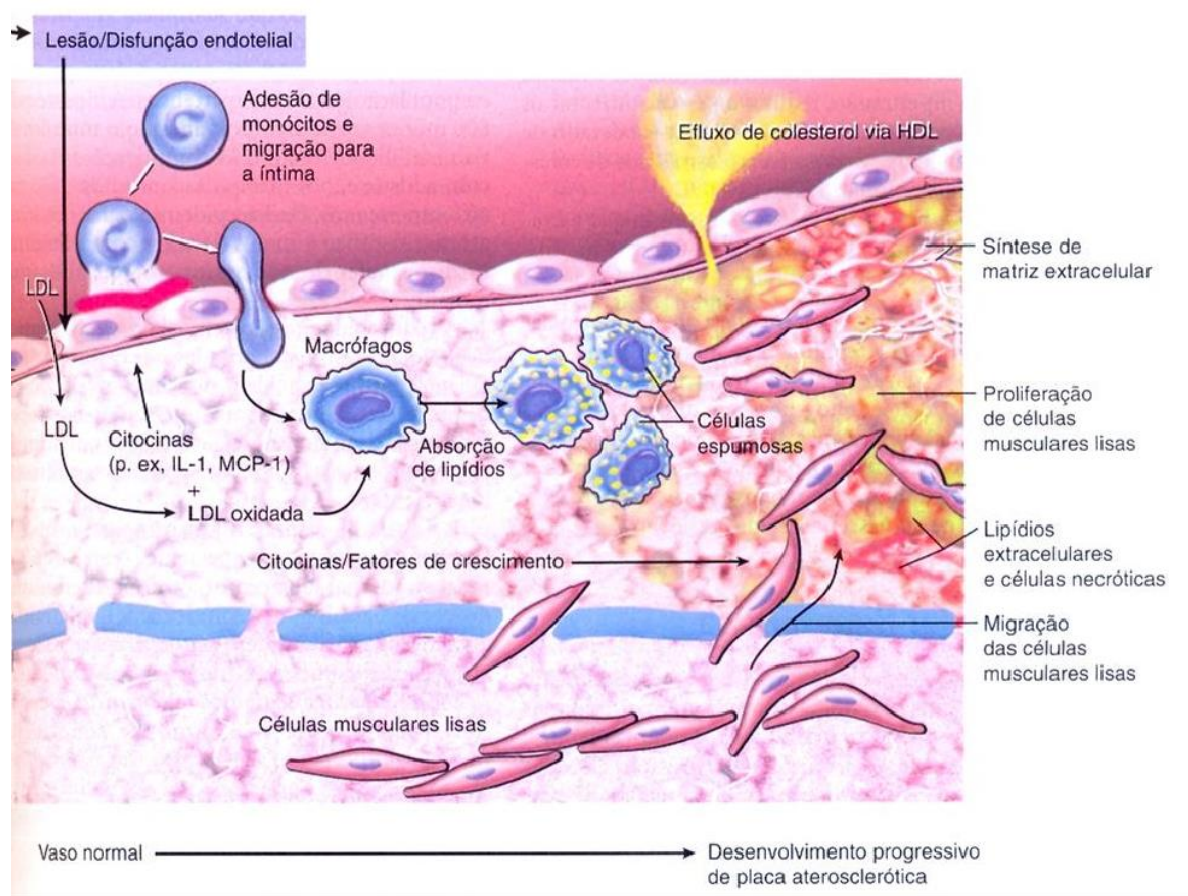
Em adição, a PCR ocasiona desbalanço entre coagulação e fibrinólise, atua como mediadora da formação da placa aterosclerótica por indução da expressão de moléculas de adesão e induz a instabilização da placa através do estímulo da produção de metaloproteinase-1. Todos esses fatores associados estimulam a formação de trombos na parede endotelial. Embora o fígado seja a principal fonte de PCR, os adipócitos e o tecido arterial também a sintetizam (SANTOS *et al.*, 2003; VOLP *et al.*, 2008; TEIXEIRA *et al.*, 2014).

Seguida da resposta imune, vários outros fatores promovem a replicação das células musculares lisas e o aumento da produção de matriz extracelular densa (colágeno intersticial, elastina, proteoglicanos e glicosaminoglicanos). O resultado é a formação de uma placa fibrosa subendotelial, composta por células musculares lisas da íntima e macrófagos, circundadas por tecido conjuntivo e lipídios intra e extracelulares, contribuindo para a progressão da lesão (LIBBY *et al.*, 2019).

Com o desenvolvimento dessa progressão, as placas ateroscleróticas podem ser do tipo estáveis ou instáveis. Estáveis quando são compostas em sua maioria por colágeno, conferindo uma camada espessa, com poucas células inflamatórias, menor núcleo necrótico e lipídico; já as placas instáveis são compostas por capa fina, intensa atividade inflamatória e proteolítica, núcleo lipídico e necrótico em maior proporção, com maior probabilidade de rompimento abrupto e extravasamento do núcleo lipídico na circulação. Portanto, como característica da fase de complicação, a ruptura da capa fibrótica expõe material lipídico

altamente trombogênico, levando à formação de um trombo sobrejacente. Este processo, também conhecido por aterotrombose, é um dos principais determinantes das manifestações clínicas da aterosclerose. Por fim, essa sequência de alterações decorrentes do processo da aterosclerose pode ser melhor sintetizada na Figura 2 (SANZ; FAYAD, 2008; FALUDI *et al.*, 2017).

FIGURA 2 – Desenvolvimento de uma lesão aterosclerótica.



Fonte: Figura adaptada de Tibaut *et al.* (2019).

Mesmo com o advento dos conhecimentos dessa sequência de alterações, a causa exata da aterosclerose não é conhecida. No entanto, certas características, condições ou hábitos podem aumentar o risco da doença. Essas condições são conhecidas como fatores de risco. Os principais fatores de risco para a aterosclerose e, conseqüentemente, para as doenças cardiovasculares são: hipertensão, diabetes, dislipidemias e tabagismo (GAZZOLA; REESKAMP; BORN, 2017; LIBBY *et al.*, 2019; SOUSA, RIBEIRO, 2019).

1.3 Fatores de risco para as Doenças Cardiovasculares

Os fatores de risco são classificados entre modificáveis e não modificáveis, dos quais os fatores de risco modificáveis são: estilo de vida, prática de atividades físicas, hábitos alimentares, obesidade, consumo de bebidas alcólicas, hipertensão, diabetes, dislipidemias e tabagismo; enquanto os não modificáveis são: idade, sexo, etnicidade, informações genéticas e histórico familiar, todos melhor representados na Figura 3. Dessa forma, há a necessidade de conhecer melhor esses fatores para um melhor diagnóstico e tratamento das DCV (SLIWA *et al.*, 2012; MORAN *et al.*, 2014; GAZZOLA; REESKAMP; BORN, 2017; MESHKINI *et al.*, 2017).

Figura 3 – Distinção entre fatores de risco modificáveis e não-modificáveis para DCV.



Fonte: Próprio autor.

1.3.1 Fatores de risco modificáveis e diretamente relacionados às Doenças Cardiovasculares

1.3.1.1 Hipertensão

Com mencionado anteriormente, a Hipertensão é considerada um dos principais fatores de risco modificáveis. De acordo com a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial em 2016, a Hipertensão Arterial (HA) é condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos ≥ 140 mmHg da pressão arterial sistólica (PAS) e/ou 90 mmHg da pressão arterial diastólica (PAD). No Brasil, a hipertensão arterial é diagnosticada em 25,7% da população, atingindo 64,2% de idosos com mais de 65 anos; além de contribuir direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular (388,7 mortes/dia em 2017) (MALACHIAS *et al.*, 2016; BRASIL, 2019).

A hipertensão também é uma doença multifatorial e um dos mais preocupantes fatores de risco, tendo em vista que esta enfermidade aumentou em 14,2% nos últimos 10 anos no Brasil; assim, impactando no aumento das taxas em todas as faixas etárias, findando que 4,0 % da população brasileira entre 18 a 24 anos é hipertensa (MALTA *et al.*, 2018). Com relação à prevalência de HA, em diferentes etnias, o estudo Corações do Brasil observou a seguinte distribuição: 11,1% na população indígena; 10% na amarela; 26,3% na parda/mulata; 29,4% na branca e 34,8% na negra. O estudo ELSA-Brasil mostrou prevalências de 30,3% em brancos, 38,2% em pardos e 49,3% em negros (MALTA *et al.*, 2018).

A hipertensão arterial, o diabetes, a dislipidemia e a obesidade são apontadas como promotores potenciais do incremento da rigidez arterial; sendo a progressão da idade e a pressão arterial elevada os principais fatores biológicos (ALVIM *et al.*, 2017). A associação entre hipertensão arterial e incremento da rigidez arterial está bem estabelecida, pois o aumento da pressão gera aumento do estresse pulsátil na parede vascular resultando em degradação mais rápida das fibras de elastina (MCENIERY *et al.*, 2010). Além disso, a hipertensão arterial, o diabetes, a dislipidemia e a obesidade são apontadas como promotores potenciais do incremento da rigidez arterial. Dessa forma, a HA acelera o processo de aterosclerose, auxilia no desenvolvimento de doenças coronarianas, acidente vascular encefálico e doenças renais (LATERZA *et al.*, 2008; ZHANG *et al.*, 2014; ALVIM *et al.*, 2017).

1.3.1.2 Diabetes Mellitus

O Diabetes Mellitus (DM) consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente (Glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL e Hemoglobina Glicada $\geq 5,7$ %), decorrente de deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos, ocasionando complicações crônicas micro e macrovasculares em longo prazo (OLIVEIRA; JÚNIOR; VENCIO, 2018). O diabetes mellitus é dividido em tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2). O DM1 é uma doença autoimune, poligênica, decorrente de destruição das células β pancreáticas, ocasionando deficiência completa na produção de insulina. Subdivide-se em DM tipo 1A e DM tipo 1B, a depender da presença ou da ausência laboratorial de autoanticorpos circulantes, respectivamente; estas acometem 30 mil brasileiros, mas que apesar do aumento da prevalência, correspondem a apenas 5 a 10% de todos os casos de DM (OLIVEIRA; JÚNIOR; VENCIO, 2018).

O DM2 corresponde de 90 a 95% de todos os casos dessa doença e possui etiologia complexa e multifatorial, envolvendo componentes genético (histórico familiar) e ambiental (hábitos dietéticos, inatividade física e obesidade). Geralmente, o DM2 acomete indivíduos a partir da quarta década de vida, embora se descreva, em alguns países, aumento na sua incidência em crianças e jovens (LYRA *et al.*, 2016; OLIVEIRA; JÚNIOR; VENCIO, 2018).

De acordo com a OMS, em 2017, 8,8% da população mundial era diabética e estimou que o número total de pessoas com diabetes mellitus no mundo irá aumentar de 171 milhões no ano de 2000 para 380 milhões em 2030. Nos países da América Central e do Sul, a prevalência de DM foi estimada em 26,4 milhões de pessoas e projetada para 40 milhões no ano de 2030. No ano de 2018, 16 milhões de brasileiros (4º lugar no ranking mundial) eram diabéticos e a taxa de incidência da doença cresceu 61,8% nos últimos dez anos; além de que 6,2% da população com 18 anos ou mais já referiram diagnóstico médico de diabetes, o que contribuiu para 4.080 óbitos (1,13% do total decorrente das DCV) entre os jovens de 0 a 29 anos em 2017 (BRASIL, 2019; GERDTS; REGITZ-ZAGROSEK, 2019; MACEDO *et al.*, 2019).

Em geral, o DM antecipa em 15 anos a idade para a ocorrência de DCV. Desta forma, a relação do DM com o dano endotelial, ou a hipótese do “solo comum” está no fato do aumento do metabolismo da glicose, na hiperglicemia diabética, estar associado a uma maior formação de radicais livres, assim como no aumento da resistência à insulina. Exemplos de radicais livres são os radicais hidroxila, ânion superóxido e peroxinitrito, além

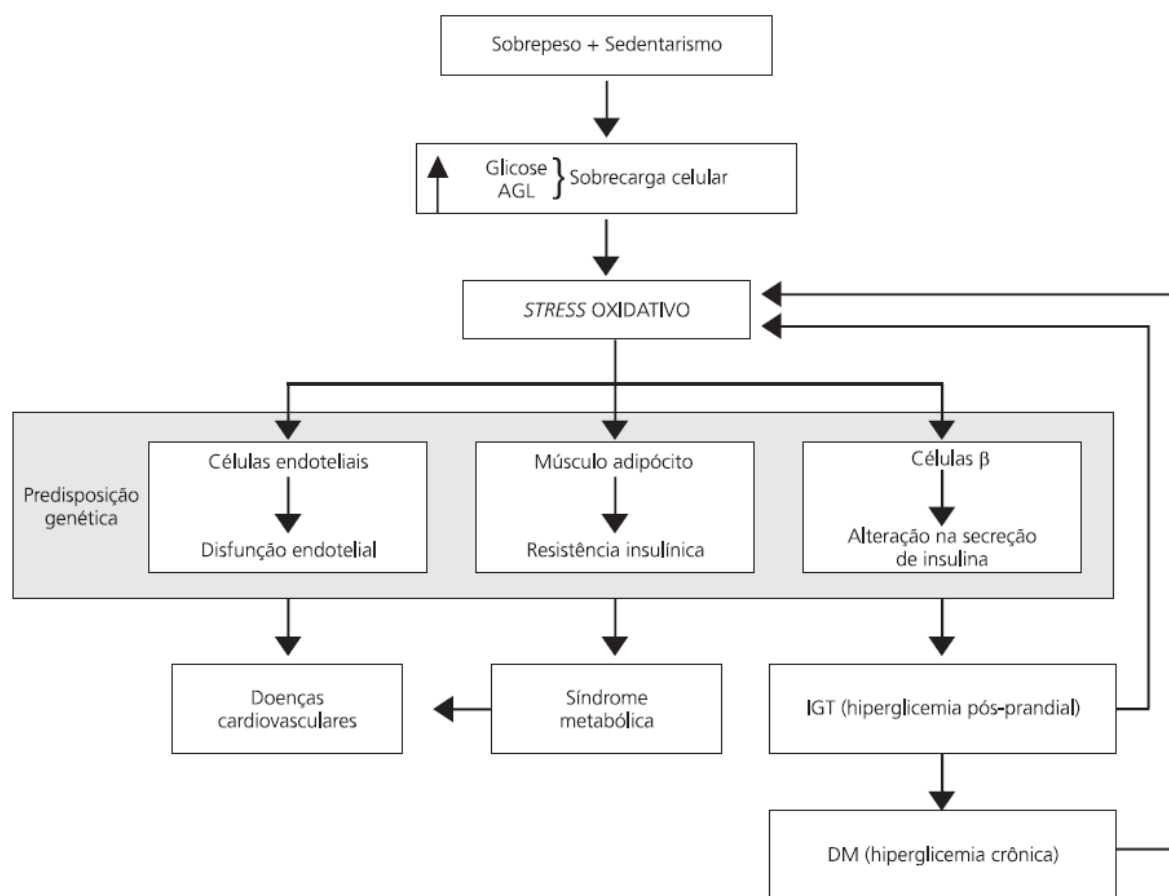
dos metais de transição ferro e cobre. Assim, esse estresse oxidativo pode causar comprometimento de várias macromoléculas biológicas, acarretando na disfunção das células β pancreáticas e endoteliais (CERIELLO; MOTZ, 2004; LYRA *et al.*, 2016; MOORADIAN, 2009).

Além disso, a obesidade e o sedentarismo são fatores de risco modificáveis que induzem a resistência insulínica, conseqüentemente as DCV. Vale ressaltar que segundo a OMS, em 2018, 11% dos homens e 15% das mulheres acima de 18 anos ao redor do mundo eram obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), dados estes que triplicaram a prevalência desde 1975. Logo, esses fatores culminam com a elevação da glicose e ácidos graxos livres (AGL) nas células, e nestas há um amunto da metabolização destes, os quais desencadeiam o aumento na produção de radicais livres gerando *stress* oxidativo (CERIELLO; MOTZ, 2004; MCLELLAN *et al.*, 2007; MOORADIAN, 2009; GERDTS; REGITZ-ZAGROSEK, 2019).

Neste micro-cenário, também ocorre a formação de produtos avançados da glicosilação não-enzimática (AGEs). Os AGEs são proteínas ou lipídios que se tornam glicosilados após a exposição a açúcares oxidados e contribuem para o desenvolvimento de aterosclerose, por causarem danos celulares, assim como por ativarem receptores nos leucócitos, estimulando a produção de citocinas inflamatórias como a interleucina 1 e 6, fator de crescimento, fator de necrose tumoral alfa e prostaglandinas. Os AGEs acumulam-se na maioria dos órgãos-alvo que podem ser acometidos no diabetes, como rim, retina e também nas placas ateroscleróticas (CERIELLO; MOTZ, 2004; REIS *et al.*, 2008; TIBAUT *et al.*, 2019a).

Os altos níveis de glicose podem causar o desacoplamento da óxido nítrico sintase (eNOS), diminuindo a disponibilidade de NO. O aumento de AGEs circulantes eleva os níveis de apolipoproteína B (ApoB-AGE, constituinte da lipoproteína de baixa densidade - LDL) no plasma. Em suma, o estresse oxidativo, a resistência à insulina e a glicosilação não-enzimática de proteínas e lipídios são conseqüência das anormalidades estruturais e funcionais associadas com a exposição prolongada dos tecidos vasculares à hiperglicemia. Informações estas sintetizadas na Figura 4 (FERREIRA *et al.*, 2011).

Figura 4 – Associação entre o *stress* oxidativo, a resistência insulínica, o diabetes mellitus e as doenças cardiovasculares pela hipótese do “solo comum”.



Fonte: Esquema extraído de McLellan *et al.* (2007).

1.3.1.3 Dislipidemias

Entende-se por Dislipidemia as alterações de concentração das lipoproteínas, classificadas em hiperlipidemias (elevados níveis lipoproteínas) e em hipolipidemias (baixos níveis plasmáticos destas). Em adição, tais alterações podem ter causas primárias (distúrbio lipídico de origem genética) e secundárias (dislipidemia decorrente de estilo de vida inadequado, de certas morbidades, ou de medicamentos) (FALUDI *et al.*, 2017).

Em alguns recortes mundiais, foi relatado que 36,5% dos chineses apresentam alguma dislipidemia, assim como 12,9% dos adultos norte-americanos; e nesse panorama, também foi encontrado que 16,5% dos brasileiros são dislipêmicos (DE OLIVEIRA *et al.*, 2017). Esse perfil preocupa ainda mais quando se observa que no Brasil de 1999 a 2012, 1/5 dos jovens de 12 a 17 anos eram dislipêmicos; além das diferenças regiões, as quais nas regiões Norte e Noderste do Brasil, os jovens apresentaram baixos valores de HDL-c

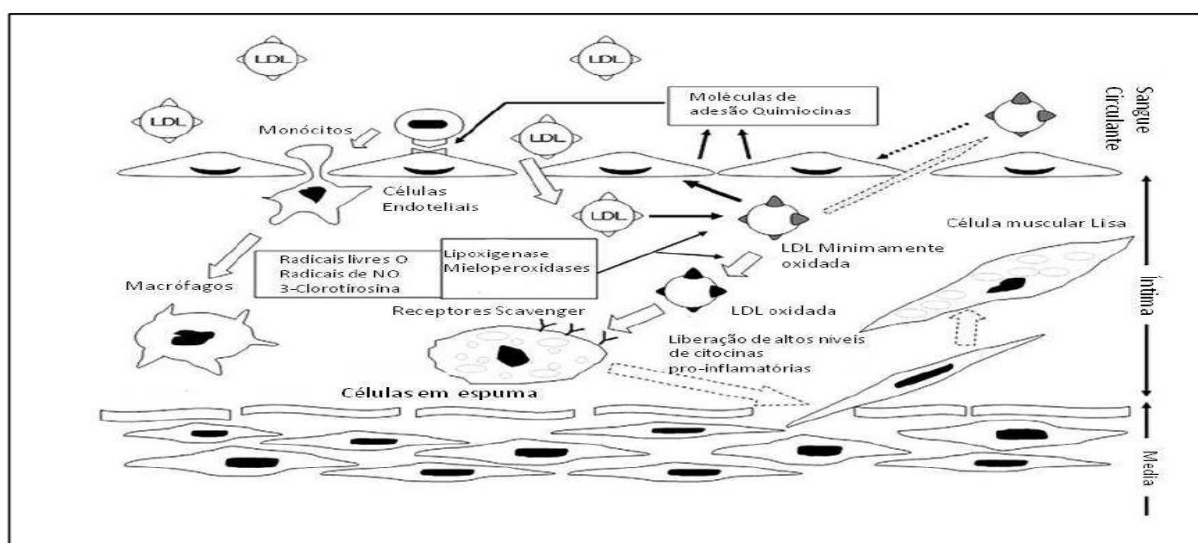
(Lipoproteína de alta densidade) e altos de TG (Triglicerídeos), na coexistência da obesidade e estilo de vida inadequado; estes, sendo marcadores da presença de moléculas de LDL-c de tamanho menores, mais densas e mais pró-aterogênicas (FARIA-NETO *et al.*, 2016).

Para tanto, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (FALUDI *et al.*, 2017) classifica as dislipidemias de acordo com a fração lipídica alterada em:

1. Hipercolesterolemia isolada: aumento isolado do LDL-c (LDL-c \geq 160 mg/dL).
2. Hipertrigliceridemia isolada: aumento isolado dos triglicérides (TG \geq 150 mg/dL ou \geq 175 mg/dL, se a amostra for obtida sem jejum).
3. Hiperlipidemia mista: aumento do LDL-c (LDL-c \geq 160 mg/dL) e dos TG (TG \geq 150 mg/dL ou \geq 175 mg/dL, se a amostra for obtida sem jejum). Se TG \geq 400 mg/dL, o cálculo do LDL-c pela fórmula de Friedewald é inadequado, devendo-se considerar a hiperlipidemia mista quando o não HDL-c \geq 190 mg/dL.
4. HDL-c baixo: redução do HDL-c (homens $<$ 40 mg/dL e mulheres $<$ 50 mg/dL) isolada ou em associação ao aumento de LDL-c ou de TG.

Nesse contexto, as dislipidemias estão intrinsecamente associadas à aterosclerose, na qual as altas taxas de LDL-c e baixas taxas de HDL-c são marcadores clássicos dessas alterações. Portanto, logo após as disfunções endoteliais, as altas taxas de LDL-c favorece o acúmulo destas nas camadas íntimas do endotélio, além de sofrer as reações de oxidação lipídica e iniciar o processo aterosclerótico, como já mencionado anteriormente. Esse processo pode ser melhor visualizado na Figura 5 (SOUSA, RIBEIRO, 2019).

Figura 5 - Mecanismo de oxidação da LDL *in vivo*.



Fonte: Figura extraída de Yoshida; Kisugi, (2010)

Já em relação ao HDL-c, essa partícula tem a função do transporte reverso do colesterol da circulação sistêmica ao fígado, além de outras funções, como: atividade antioxidante, inibição da expressão de moléculas de adesão, indução da produção de NO, regulação da coagulação sanguínea e da atividade plaquetária (LIMA; COUTO, 2006). Logo, a HDL-c pode inibir a oxidação da LDL-c e também adquirir alguns produtos de oxidação da mesma como, por exemplo, lisofosfatidilcolina e peróxidos lipídicos, transportando-os até o fígado, onde serão metabolizados (SORAN; SCHOFIELD; DURRINGTON, 2015). A inibição da oxidação da LDL-c pela HDL-c é comumente atribuída ao seu conteúdo de antioxidantes (α -tocoferol, licopeno, estrógenos,), às propriedades antioxidantes da apoA-I e apoA-II e, principalmente, devido à presença da enzima Paraoxonase-1 (PON1) na sua superfície. Por isso, tal partícula atua como antiaterogênica e protetora contra as DCV (LIMA; COUTO, 2006).

Somado a isso, as lipoproteínas citadas possuem características importantes que as distingue. Por exemplo, a LDL-c possui uma proteína em sua superfície, a ApoB (Apolipoproteína B-100) que tem a função promover a ligação das partículas de LDL-c aos receptores celulares, permitindo a entrada de colesterol nas células. Dessa forma, um excesso de ApoB é um fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose (BARTER *et al.*, 2006). Bem como, o HDL-c possui a ApoA-I (Apolipoproteína A-I), envolvida no transporte reverso do colesterol ao mediar a transferência de colesterol das células para partículas de HDL (FRANK; MARCEL, 2000). Assim, o índice ApoB/ApoA-I está relacionado ao balanço entre as partículas aterogênicas sobre as antiaterogênicas, o qual será melhor detalhado a frente.

1.3.1.4 Tabagismo

Por fim, o último fator de risco direto das DVC é o Tabagismo (SOUSA; RIBEIRO, 2019). A Sociedade Brasileira de Cardiologia (PRÉCOMA *et al.*, 2019) afirma que o risco de doença isquêmica do coração e sua mortalidade aumentam com o tempo que se fuma em anos e o número de cigarros fumados por dia. Além do alarmante aumento progressivo da experimentação e uso do tabaco pelo adoslescente brasileiros (DOS SANTOS *et al.*, 2008).

Os resíduos da combustão dos cigarros são lesivos à parede arterial e podem modificar a sua seletividade habitual às LDL, além disso, o tabaco contém vários radicais livres que podem eventualmente levar a formação de radicais hidroxílicos, com alta reatividade molecular; bem como o cobre e o ferro presentes no fumo catalisam a formação de

radicais hidroxílicos. O fumo promove a oxidação da LDL-c e outros efeitos podem ser mediados pela liberação de catecolaminas por ação da nicotina. Adicionalmente, o fumo aumenta os níveis de LDL-c, VLDL-c e TG, além de reduzir os níveis de HDL-c, pois aumenta a adesividade plaquetária, lesiona o endotélio arterial e contribui para a elevação da pressão sanguínea. Atrelado ao fato dos fumantes tenderem a apresentar prevalência de 2,5 vezes maior de hipercolesterolemia (DOS SANTOS *et al.*, 2008; DE OLIVEIRA *et al.*, 2017).

1.3.2 Fatores de risco não-modificáveis e outros para as Doenças Cardiovasculares

A partir do presente tópico, a abordagem será dos fatores de risco não-modificáveis, como: idade, sexo, etnicidade, informações genéticas e histórico familiar, dentre outros (MESHKINI *et al.*, 2017).

1.3.2.1 Idade

Nessa perspectiva, a idade é indicador intermediário de risco, onde é bastante relatado que homens com idade superior a 45 anos e mulheres com mais de 55 anos são os mais propensos as DCV's. Enquanto que tal cenário é modificado pela faixa etária, onde a maior prevalência DCV em jovens se dá em homens do que em mulheres. A razão pela qual os homens estão em maior risco pode ser parcialmente explicada por sua propensão baseada em gênero a se envolver em assumir riscos, comportamentos como fumar ou consumo excessivo de álcool. Como exemplo disso, no idoso, a hipertensão arterial atua acelerando as alterações próprias da senescência, ocorrendo a quebra de elastina nas artérias, a proliferação de colágeno, a deposição de cálcio, a perda de elasticidade e o aumento da rigidez (CAPINGANA, 2012).

No entanto, estudo recente indica que o processo aterosclerótico começa a se desenvolver na infância. Estrias gordurosas, precursoras das placas ateroscleróticas, aparecem na camada íntima da aorta aos 3 anos de idade e nas coronárias durante a adolescência, além do achado de placas fibrosas antes dos 20 anos de idade. Logo, a demonstração de que as DCV podem ter sua origem na infância e adolescência leva à necessidade de que esses fatores de risco sejam amplamente investigados nesse período, com o objetivo de planejar intervenções cada vez mais precoces e, possivelmente, mais efetivas sobre esses fatores, reduzindo, no futuro, a morbidade e mortalidade (DOS SANTOS *et al.*, 2008; APPELMAN *et al.*, 2015).

1.3.2.2 Sexo

Outro fator de risco dentro dessa classificação é o sexo, os diferentes processos fisiopatológicos em termos de função endotelial, regulação hormonal e interação dos cromossomos X e Y podem resultar em desfechos diferentes entre homens e mulheres. Como relatado na população europeia em que 38% das mortes em mulheres antes dos 75 anos são decorrências da DCV, contra 37% nos homens. O que se sabe é que os efeitos da hipertensão, sobrepeso, obesidade e colesterol alto são similares em ambos os sexos. Porém, o tabagismo é mais perigoso para as mulheres, além dos fatores específicos destas, como: pré-eclâmpsia, diabestes gestacional e menopausa em idades mais jovens (APPELMAN *et al.*, 2015; WINHAM; DE ANDRADE; MILLER, 2015; GERDTS; REGITZ-ZAGROSEK, 2019).

Nessa sequência, estudos apontam que a distribuição corporal de gordura e os efeitos do estrogênio corroboram para as diferenças das DCV nos sexos. Nesse sentido, nas mulheres há um maior acúmulo de tecido adiposo na região gluteofemoral e de característica subcutânea, um tecido de pouca atividade metabólica; enquanto que nos homens, o maior acúmulo é na região abdominal, em especial entre os órgãos internos (gordura visceral), esta de maior atividade endócrino-metabólica, associada à hipertensão, diabetes e síndrome metabólica. Em complemento, o estrógeno estimula um maior fluxo sanguíneo nas artérias coronariana e também protege a mitocôndria das células cardíacas contra os danos do stresse oxidativo, o que soma aos efeitos protetores nas mulheres jovens (CAPINGANA, 2012; GERDTS; REGITZ-ZAGROSEK, 2019).

Ademais, entre os adultos jovens, há maior prevalência de DCV em homens abaixo dos 45 anos, mas tal cenário inverte com maiores prevalências de DCV nas mulheres acima dos 55 anos e pós menopausa. Como demonstrado em estudos onde os homens abaixo dos 45 anos foram mais hipertensos do que as mulheres, e estas mais hipertensas após 60 anos (CAPINGANA, 2012; SPENCE; PILOTE, 2015; GERDTS; REGITZ-ZAGROSEK, 2019). Alves e Marques (2009) também confirmaram que em mulheres, as manifestações clínicas aparecem em média cerca de 10 a 15 anos mais tardiamente que os homens; fato este, possivelmente, é explicado pela proteção estrogênica.

1.3.2.3 *Etnicidade, Informações Genéticas e Histórico Familiar de DCV.*

Da mesma forma que o sexo, a etnia/raça também influi no desenvolvimento das DCV. Desta forma, os diferentes padrões de DCV's entre grupos raciais e étnicos difere

devido a fatores genéticos, de suscetibilidade do indivíduo e escolhas de estilo de vida. Assim, estudos apontam para a importância de avaliar os migrantes de um país ou região para outro, com estilos de vida e taxas de DCV muito diferentes, fornecendo dados importantes para interações genéticas, hábitos de vida e riscos da doença (KULLER, 2004; CAINZOS-ACHIRICA *et al.*, 2019).

Como exemplo, ser negro é um forte fator predisponente à hipertensão arterial. Dessa forma, os afrodescendentes apresentam uma hipertensão mais severa, os expondo a um maior risco de ataque cardíaco e morte súbita quando comparadas às pessoas brancas hipertensas. Pessoas negras parecem apresentar um defeito hereditário na captação celular de sódio e cálcio, assim como em seu transporte renal, o que pode ser atribuído à presença de um gene economizador de sódio que leva ao influxo celular de sódio e ao efluxo de cálcio, facilitando deste modo o aparecimento da hipertensão arterial. Além disso, quando idosos, os negros tendem a maiores taxas de obesidade, o que possui uma estreita correlação com a hipertensão (WINHAM; DE ANDRADE; MILLER, 2015).

Capingana (2012) demonstrou que a probabilidade de desenvolver a doença arterial coronariana em 10 anos foi maior em negros do que em brancos e mulatos, considerando a influência dos elevados níveis da pressão arterial e da hipertrofia ventricular esquerda, e este maior risco foi independente dos fatores socioeconômicos. No mesmo estudo, verificou-se que o grupo étnico-racial negro apresenta um aumento da rigidez aórtica independente da pressão arterial durante o processo de envelhecimento, quando comparado com outros grupos étnico-raciais.

Apesar dos avanços na identificação desses fatores de risco, os norte-americanos afrodescendentes apresentaram piores índices de saúde cardiovascular e maior mortalidade por DCV quando comparado aos brancos não hispânicos (CARNETHON *et al.*, 2017). Como exemplificado no estudo CARDIA (Artéria Coronária Desenvolvimento de Risco em Jovens Adultos), no qual foi relatado que 26 dos 27 casos de insuficiência cardíaca incidente que ocorreram em indivíduos com idade < 50 anos estavam entre os negros (BIBBINS-DOMINGO *et al.*, 2009).

Em seguimento, o estudo de Lotufo e Bensenor (2013) avaliou o Censo Nacional de 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o qual constatou que os negros, seguidos por pardo e branco, morreram mais por causas cerebrovasculares. As mulheres negras apresentaram maiores mortalidades comparadas aos homens negros do que ocorre entre as pardas e as brancas. O que em explicação, indicou que a diferença entre as

raças, a prevalência da hipertensão arterial e as variáveis socioeconômicas foram os principais fatores de risco para tais doenças.

Ao encontro das informações anteriores, o estudo de Carnethon *et al.* (2017) realizado na população norte-americana, encontrou as mesmas taxas de mortalidades nos negros, como resultado das maiores incidência de paradas cardíacas e mortes súbitas nesta população. Este estudo ainda indicou outros fatores de risco para este público, o traço falciforme e a doença arterial periférica, a qual é duas vezes maior em afro-americanos do que em brancos, entre os adultos com idade maior que 80 anos.

Em função disso, é bastante descrito na literatura que a hipertensão é o principal fator de risco de DCV em afrodescendentes. A prevalência de hipertensão entre homens afro-americanos é de 42,4% e em mulheres 44% com idade ≥ 20 anos nos Estados Unidos. Tal quadro pode ser explicado pela baixa biodisponibilidade de NO e pequena vasodilatação nos negros (HEFFERNAN *et al.*, 2008; OZKOR *et al.*, 2014).

Entretanto, apesar da hipertensão, os negros jovens apresentam melhores parâmetros antropométricos e lipídicos, conferindo, nesta situação, fatores protetores para as DCV's. Como exemplo, foi descrito que os perfis lipídicos em negros jovens (maior HDL-c e menor TG) tendem a serem melhores do que os dos brancos, devido a variações genéticas e menores teores de gordura visceral. Segundo o estudo NHANES de 2011 a 2014, houve hipercolesterolemia em 37,0% dos brancos, contra 32,6% nos negros, além de maiores concentrações de HDL-c nos negros, ou seja, baixos HDL-c em 28,4% nos brancos e 20,7% negros. Portanto, tais dados refletem os diversos fatores que podem atuar para o desenvolvimento das DCV, e por isso a importância de conhecer melhor a prevalência e o impacto de um ou outro na população local (KULLER, 2004; BENJAMIN *et al.*, 2017; CARNETHON *et al.*, 2017).

Outro fator de risco não modificável, considerado como indicador de risco intermediário, é o histórico familiar de infarto agudo do miocárdio, morte súbita ou acidente vascular cerebral em familiares de 1º grau ocorrido antes dos 50 anos de idade; histórico este que trás consigo as informações genéticas, os hábitos e o estilo de vida de um núcleo familiar (SNIDERMAN *et al.*, 2016).

Nesse contexto, algumas dislipidemias podem se desenvolver por influência da hereditariedade como no caso da hipercolesterolemia familiar que é uma doença hereditária autossômica dominante, caracterizada por concentrações de LDL-c plasmático aumentado e risco considerável de DAC precoce. Assim como, o peso corporal, tabagismo, etilismo, hábitos alimentares e exercícios físicos respondem por cerca de 50% da variação

interindividual da concentração de HDL-c na população geral e que a hereditariedade contribui para os 50% restantes (FALUDI *et al.*, 2017). Fatos estes indicados por Santos, Isidoro, Cruz (2010) ao afirmarem que a história familiar para a DAC está associada à dislipidemia e a obesidade.

1.3.3 Outros fatores

Por fim, os outros fatores de risco relacionados às DCV, como os hábitos alimentares e a prática de atividades físicas, podem promover modificações do estilo de vida que melhoram de forma significativa tais fatores de risco. Além destes, há estudos que apontam a baixa escolaridade e a baixa renda como outros fatores de risco sócio-econômicos de DCV. Assim como, outros levantamentos encontraram o abuso de outras substâncias como fator de risco (álcool, opióides, cocaína, cigarros eletrônicos e anabolizantes esteróides), dos quais, o consumo de drogas de abuso dobrou entre os adultos jovens 18 a 50 anos (ANDERSSON; VASAN, 2018; GERDTS; REGITZ-ZAGROSEK, 2019).

Sobre estas óticas, os hábitos alimentares atuais provocaram a redução do consumo de vegetais e frutas e um aumento no percentual de gordura saturada e animal, acarretando uma menor ingestão de micronutrientes alimentares antioxidantes que são importantes para controlar ou reduzir a ação deletéria dos radicais livres no organismo, pois retardam ou impedem a sua oxidação (DOS SANTOS *et al.*, 2008; GERDTS; REGITZ-ZAGROSEK, 2019; HEIKKILÄ *et al.*, 2019).

Já em relação a prática de atividades físicas, foi estudado o sedentarismo nas crianças e adolescentes, nos quais se observaram que as crianças diminuíram o nível de atividade física por várias razões, como a menor tendência de caminhar e/ou andar de bicicleta e o aumento do uso de carros para transporte. Houve também uma diminuição de atividades recreacionais e esportivas realizadas no tempo livre das crianças, com aumento de atividades sedentárias, como assistir à televisão, jogar videogames e fazer uso do computador (DOS SANTOS *et al.*, 2008; HEIKKILÄ *et al.*, 2019).

Assim, devido ao aumento dos casos e dos fatores de risco das doenças ateroscleróticas em adultos jovens, faz-se necessário um diagnóstico das lesões ateroscleróticas em estágios iniciais, bem como uma avaliação dos biomarcadores clínicos em crianças e adolescentes para correlacioná-los com tais lesões, dessa forma diagnosticar a aterosclerose em estágios iniciais e prevenir a pandemia de DCV (ALBUQUERQUE; DINIZ; DE ARRUDA, 2015).

1.4 Diagnósticos das Doenças Cardiovasculares e biomarcadores de predição do risco destas doenças

Em indivíduos assintomáticos, podem-se encontrar alterações estruturais e/ou funcionais no coração, ditas doença cardíaca pré-clínica que precedem os eventos cardiometabólicos mórbidos. Desta forma, as doenças cardíacas pré-clínica podem ser diagnosticadas por métodos de imagem, como eletrocardiografia, ecocardiografia, ressonância magnética cardíaca (RMC) ou tomografia computadorizada. O ecocardiograma é de longe o mais utilizado método de imagem baseado em sua alta disponibilidade e validado por medidas de prognóstico da estrutura e função cardíacas (GERDTS; REGITZ-ZAGROSEK, 2019; LIBBY *et al.*, 2019).

Entretanto, exames de imagem não invasivos podem ser caros e ter disponibilidade limitada, principalmente no caso de RMC e tomografia computadorizada. Portanto, para simplificar o diagnóstico dessas doenças, utilizam-se de biomarcadores sanguíneos relacionados ao dano do miocárdico, que dentre vantagens e desvantagens, encontra-se dificuldades de estudos clínicos que provem os valores preditivos positivos e negativos, assim como os valores de corte (*cut-off*) em relação ao sexo, idade e etnias (GERDTS; REGITZ-ZAGROSEK, 2019; LIBBY *et al.*, 2019).

Nesse sentido, há disponível diversos biomarcadores de DCV, assim como há vários trabalhos científicos que levaram à descoberta de uma ampla gama de novos biomarcadores associados a riscos cardiovasculares, incluindo peptídeo natriurético do tipo B (BNP), pró-hormônio N-terminal BNP (NT-proBNP), troponinas, proteína C-reativa (PCR), mieloperoxidase (MPO), fosfolipase A₂ associada a lipoproteínas (LpPLA₂), Lipoproteína A (Lp(a)), fibrinogênio, micro-RNA (miRNAs), citocina IL-37, NGAL urinária, cistatina C, dentre outras. Embora esses biomarcadores tenham um valor prognóstico independente dos fatores de risco tradicionais, apenas alguns se tornaram importantes ferramentas de diagnóstico na prática clínica (AGARWALA *et al.*, 2016).

Dentre as doenças cardíacas já citadas, as de maiores emergências e que possuem biomarcadores sanguíneos são o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e a Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC). Para o infarto, deve-se analisar os sintomas, o histórico pessoal e familiar da doença, além dos exames de eletrocardiograma (ECG) e dosagem de marcadores cardíacos, como: Troponinas, Creatino-quinase total e cardíaca (CK-Total, CK-MB), Mioglobina, Aspartato Aminotransferase (AST) e Lactato-Desidrogenase (LDH). Já para a

Insuficiência Cardíaca, medem-se os peptídeos natriuréticos (BNP e NT-proBNP), troponina cardíaca T e proteína C reativa (MARTINEZ *et al.*, 2019; MESQUITA *et al.*, 2014).

Porém, esses últimos biomarcadores só são úteis quando o evento cardiovascular já está acontecendo o indivíduo, e por isso há a necessidade de estudar marcadores que estejam correlacionados com a predição do risco de desenvolver as DCV, ou seja, marcadores associados à aterosclerose. Desta forma, a abordagem inicial deste trabalho será a comparação dos biomarcadores tradicionais (perfil lipídico) com os não tradicionais (ApoA-1, ApoB, PCR-us, *Lagtime*, PON-1) associados aos fatores de risco das doenças cardiovasculares, além da relação destes com as informações genéticas; tendo em vista que, as Apolipoproteínas e o PCR-us vem se destacando na clínica nos últimos anos e sua utilização só aumenta na prática médica.

1.4.1 Perfil lipídico

Dentre os principais e mais tradicionais biomarcadores de predição de risco, destacam-se as Lipoproteínas, o Colesterol Total (CT) e os Triglicerídeos (TG). As Lipoproteínas são complexos macromoleculares que transportam lipídeos sintetizados no fígado e no intestino, tais complexos são constituídos por quantidades variáveis de colesterol e seus ésteres, triglicerídeos, fosfolipídeos e proteínas (apolipoproteínas), sendo solúveis no plasma devido à natureza hidrófila da porção proteica; assim, permitindo a solubilização e o transporte dos lipídeos (BURTIS, CARL A.; BRUNS, 2016; FALUDI *et al.*, 2017).

Existem quatro grandes classes de lipoproteínas separadas em dois grupos: (1) as ricas em triglicerídeos, maiores e menos densas, representadas pelos Quilomícrons, de origem intestinal, e pelas lipoproteínas de densidade muito baixa ou *very low density lipoprotein* (VLDL), de origem hepática; e (2) as ricas em colesterol, incluindo as de densidade baixa ou *low density lipoprotein* (LDL) e as de densidade alta ou *high density lipoprotein* (HDL). Existe ainda uma classe de lipoproteínas de densidade intermediária ou *intermediary density lipoprotein* (IDL) e a lipoproteína (a) [Lp(a)], que resulta da ligação covalente de uma partícula de LDL à apo (a) (BURTIS, CARL A.; BRUNS, 2016).

Neste cenário, para uma melhor predição das DCV, objetiva-se a avaliação do perfil lipídico, representado pela dosagem do CT, dos TG e dos teores de colesterol na HDL e LDL (HDL-c e LDL-c, respectivamente). Desta forma, recomenda-se que os valores referenciais e de alvo terapêutico do perfil lipídico (adultos > 20 anos) sejam apresentados de acordo com o estado metabólico que antecede a coleta da amostra, sem jejum e com jejum de

12 horas. Para tanto, sem o jejum de 12 horas, recomenda-se Colesterol Total de < 190 mg/dL; Triglicerídeos < 175 mg/dL; Colesterol HDL > 40 mg/dL; Colesterol não HDL (não HDL-c = CT - HDL-c) < 130 mg/dL; Colesterol LDL < 130 mg/dL em pacientes de baixo risco DCV (FALUDI *et al.*, 2017).

1.4.2 Apolipoproteínas A-I e B

Além daqueles marcadores de perfil lipídico tradicionais, estudos mais recentes indicam a necessidade de marcadores de risco para as DCV mais precisos e sensíveis; assim como biomarcadores sanguíneos mais específicos e indicadores de alterações em estágios iniciais, como exemplo as Apolipoproteínas. Estas são os componentes protéicos das lipoproteínas (Quilomícrons, VLDL, IDL, LDL e HDL). Atualmente, já foram identificados diversos tipos, sendo as mais importantes as ApoA (ApoA-I, ApoA-II e ApoA-IV), ApoB (ApoB-48 e ApoB-100), ApoC e ApoE. Essas proteínas modulam as atividades das enzimas que agem no metabolismo lipídico, mantem a estrutura do complexo lipoprotéico e facilitam a captação das lipoproteínas, sendo expressas na superfície e se ligam à receptores específicos na superfície celular (BURTIS, CARL A.; BRUNS, 2016; FALUDI *et al.*, 2017; GAZZOLA; REESKAMP; VAN DEN BORN, 2017).

A apolipoproteína B-100 (ApoB) é uma proteína presente nas partículas de LDL, IDL e VLDL, relacionada ao colesterol não HDL. Enquanto que, a apolipoproteína A-I (ApoA-I) é a principal apolipoproteína associada à HDL, e por meio dela é iniciado o transporte reverso de colesterol, carreando o excesso de colesterol das células periféricas para o fígado, além de ativar a enzima Lecitina Colesterol Aciltransferase (LCAT); também pode manifestar efeitos anti-oxidantes, anti-inflamatórios e pode estimular a produção endotelial de óxido nítrico. Assim, há diversos estudos indicando tais proteínas como principais marcadores não convencionais do diagnóstico do risco DCV, e que a razão destas prediz o risco do IAM (ALBUQUERQUE; DINIZ; DE ARRUDA, 2015; DE LUIS *et al.*, 2018; TIBAUT *et al.*, 2019b).

Desta forma, a razão entre as concentrações de ApoB e ApoA-I (ApoB/ApoA-I) reflete o equilíbrio entre os processos antagônicos de distribuição sistêmica e de transporte reverso do colesterol da circulação sanguínea para o fígado. Portanto, uma relação do balanço mais preciso entre as partículas pró-aterogênicas (ApoB) sobre as antiaterogênicas (ApoA-I). Logo, seu alto valor prediz sobre o aumento da tendência de deposição do colesterol, disfunções endoteliais e o risco de aterosclerose de forma mais antecipada do que as dosagens

das concentrações dos colesteróis, ou mesmo quando os níveis de lipídeos estão dentro das faixas de normalidade (ALBUQUERQUE; DINIZ; DE ARRUDA, 2015).

Em análise disso, os estudos prospectivos INTERHEART e AMORIS apresentam a importância da correlação da razão ApoB/ApoA-I como fator de risco para infarto agudo do miocárdio quando comparado com o perfil lipídico tradicional (CT/c-HDL e c-LDL/c-HDL). Além de estabelecer faixas de valores para categorizar o risco de IAM (Tabela 1), a relação destas apolipoproteínas contribui, isoladamente, com aproximadamente 50% do risco para os eventos cardiovasculares, quando comparado com fatores de risco convencionais (tabagismo, hipertensão, diabetes, estresse e obesidade abdominal); isso independentemente da idade, sexo, etnia e perfil lipídico. Além disso, é descrito a correlação positiva entre a razão das Apo's com o PCR-us, IMC, inflamação crônica e que o valor preditivo positivo da ApoB é superior ao do não-HDLc, que por sua vez é superior ao LDL-c para as DCV (WALLDIUS; JUNGNER, 2004; THOMPSON; DANESH, 2006; MCQUEEN *et al.*, 2008; ALBUQUERQUE; DINIZ; DE ARRUDA, 2015; SNIDERMAN *et al.*, 2016; FALUDI *et al.*, 2017).

Tabela 1 - Risco de IAM em relação ao aumento dos valores do índice apo B/apo A-I.

	Baixo risco	Risco moderado	Alto risco
Homens	0,4 – 0,69	0,7 – 0,89	0,9 – 1,1
Mulheres	0,3 – 0,59	0,6 – 0,79	0,8 – 1,0

Fonte: Valores retirados de Walldius; Jungner, 2004).

Ademais, em um estudo com jovens adultos brasileiros, Sabino *et al.* (2008) encontraram que o referido marcador esteve associado ao Acidente Vascular Cerebral (AVC) e as doenças arteriais de forma independente. Outros estudos também encontraram que o aumento desta relação de apolipoproteínas esteve associado ao aumento da mortalidade por doenças arteriais, independente de outros fatores de risco. Reforçando assim, a necessidade de mais estudos em diferentes grupos e etnias para melhor diagnosticar o risco de DCV em cada população (FRONTINI *et al.*, 2007; QIN *et al.*, 2015; BODDE *et al.*, 2019).

1.4.3 Capacidade antioxidativa da HDL e Atividade da Paraoxonase 1

Em adição a tais biomarcadores, a literatura científica recomenda que além da dosagem da concentração do colesterol nas partículas da HDL e LDL, executem-se as avaliações das funcionalidades destas; tendo em vista que, a funcionalidade também prediz sobre o risco cardiovascular, e não só apenas a concentração do colesterol (CHEN *et al.*, 2010).

Como exemplo, um dos testes bastante difundido é a capacidade antioxidante da HDL, o *Lagtime*; o qual é mais vantajoso do que o doseamento de alguns subprodutos da peroxidação dos ácidos graxos insaturado, como o caso da dosagem simples do malonaldeído (MDA). Como se sabe, a peroxidação lipídica é o principal mecanismo da oxidação da LDL, esta envolvendo 3 etapas: iniciação - ataque de radicais livres aos ácidos graxos poli-insaturados, formando os dienos conjugados; propagação - formação de radicais peroxila; terminação - ocorre a aniquilação dos radicais formados, fornando produtos não-radicalares (HALLIWELL, 2000; LIMA; ABDALLA, 2001).

Portanto, a técnica do *Lagtime* engloba todas as reações que ocorrem na oxidação da LDL pelo Cobre; além de averiguar de maneira geral os principais fatores antioxidantes presentes na HDL, como a atividade da enzima antioxidante Paraoxonase 1 e da Apolipoproteína A-I. Assim, comprovando a relação da capacidade antioxidante da HDL com a aterosclerose (ZIOUZENKOVA *et al.*, 1998; VEKIC *et al.*, 2007; CHEN *et al.*, 2010; PINCHUK; LICHTENBERG, 2014; BRITES *et al.*, 2017).

Como já mencionada, a atividade da enzima Paraoxonase 1 (PON1) é outro marcador bioquímico de atividade antioxidante da HDL, e com isso, mais um indicador de risco de DCV. Paraoxonase é um grupo de três proteínas (PON1, PON2 e PON3), codificadas pelos seus respectivos genes *PON1*, *PON2* e *PON3* que são classificadas como esterases cálcio-dependentes e que apresentam como principais atividades hidrolíticas: atividade lactonase (contra homocisteína, tiolactona); atividade da arilesterase (contra acetato de fenilo) e atividade de organofosfatase (contra o paraoxon). Sintetizada no fígado e ligada ao HDL, a PON1 é lançada à circulação sistêmica provida de todas estas atividades hidrolíticas. A PON1 exibe propriedades antioxidantes e anti-aterogênicas por hidrolisar o colesterol-LDL oxidado e produtos da peroxidação de fosfolipídios (ZHAO *et al.*, 2012; KOWALSKA; SOCHA; MILNEROWICZ, 2015; SHUNMOOGAM; NAIDOO; CHILTON, 2018).

1.4.4 Proteína C Reativa Ultrassensível

Após a análise dos parâmetros lipídicos e oxidativos, sabe-se que, atualmente, a associação entre inflamação e DCV está muito bem estabelecida. A aterosclerose não é simplesmente uma doença de depósito de lipídeos e que a inflamação tem papel fundamental nas três fases da formação do ateroma. Contudo, as alterações inflamatórias são de difícil diagnóstico por imagens, necessitando de biomarcadores inflamatórios, o que entre os diversos marcadores propostos para estratificação do risco cardiovascular (moléculas de adesão: ICAM-1 e VCAM-1, E-selectina e P-selectina; citocinas: Interleucina 6 – IL-6 e Fator de Necrose Tumoral alfa – TNF- α ; bem como proteínas de fase aguda: proteína C-reativa, fibrinogênio e amiloide sérica A), a Proteína C-Reativa de Alta Sensibilidade (PCR-us) parece contribuir melhor para a identificação de indivíduos sob risco de desenvolvimento de DCV (SILVA; DE LACERDA, 2012; FALUDI *et al.*, 2017; TIBAUT *et al.*, 2019b).

Nesse contexto, a PCR-us é um fator prognóstico de DCV melhor do que a pressão arterial e o colesterol, estando esta diretamente correlacionada com IMC, tabagismo, PAS sistólica, colesterol total, triglicérides, LDL-c, glicemia de jejum, DCV prévia, AVC e indiretamente com HDL-c (KAPTOGE *et al.*, 2010; SILVA; DE LACERDA, 2012).

Verticalizando o conhecimento, sabe-se que após a ativação leucocitária, estas células liberam IL-6 que estimulam os hepatócitos a produzirem RNAm para sintetizar as proteínas de fase aguda. Dentre tais proteínas, a PCR-us é a principal e atua por se ligar as membranas celulares bacteriana, formando complexos que ativam a via clássica do complemento, com liberação de opsoninas e eventual fagocitose e remoção dessas estruturas da circulação. Porém, nos tecidos vasculares disfuncionais, tal proteína promove um estado pró-trombótico e de lesão endotelial local (TIBAUT *et al.*, 2019b).

Desta maneira, a dosagem imunológica do PCR-us, dentre as proteínas de fase aguda, é a mais utilizada na prática clínica, por sua estabilidade (meia-vida de 19 horas, uso de amostras frescas ou congeladas), disponibilidade do ensaio, não alteração pelo jejum, boa padronização (coeficientes de variação aceitáveis < 10%), ótima sensibilidade e precisão (limiar de detecção de 0,3 mg/L), sendo capaz de reclassificar indivíduos de risco intermediário para uma categoria superior, quando seus níveis são elevados (SHRIVASTAVA *et al.*, 2015; FALUDI *et al.*, 2017).

Entretanto, não é recomendada a dosagem deste marcador com finalidade de estratificação de risco em indivíduos com doença aterosclerótica manifesta ou subclínica, nos diabéticos e naqueles de alto risco cardiovascular global, embora possa acrescentar

informação prognóstica nestes indivíduos. Como visto, pacientes com PCR-us de 1 a 3 mg/L são 50% mais propensos as DCV, quando comparados com PCR-us < 1 mg/L; enquanto com PCR-us > 3 mg/L estão com o dobro desse risco, bem como um PCR-us > 2 mg/L já urge a necessidade de intensificar o tratamento hipolipemiante. Neste sentido, a interpretação dos valores de estratificação do risco de DCV, quando excluídas causas inflamatórias, infecciosa ou imune de elevação de PCR-us pode ser vista na Tabela 2 (SALAZAR *et al.*, 2014; FALUDI *et al.*, 2017; TIBAUT *et al.*, 2019b).

Tabela 2 – Estratificação do risco de DCV através dos valores de PCR-us.

	Baixo risco	Médio risco	Alto risco	Muito alto risco
Ambos os sexos	< 1,0 mg/L	1,0 a 2,0 mg/L	> 2,0 mg/L	≥ 10,0 mg/L

Fonte: Valores retirados de Faludi *et al.* (2017).

1.4.5 Marcadores genéticos

Por fim, atualmente, os marcadores genéticos de DCV dispostam como parâmetros importantíssimos para avaliar tais riscos, pois lançam luz sobre as informações genômicas inerentes a cada indivíduo, assim como as interações entre estas e os fatores ambientais (RATHER; DHAWAN, 2016; HAMREFORS, 2017; TIBAUT *et al.*, 2019b).

Desta forma, em 2007, foi publicado o primeiro grande estudo de Associação Genômica Ampla (GWAS) para coronopatias, o qual encontrou forte relação de polimorfismos do cromossomo 9 com IAM. Desde então, já identificaram 58 *loci* associados, independentemente, as DCV; assim, contribuindo com aproximadamente 13,3% das razões hereditárias das DCV, relacionadas à resposta inflamatória, regulação do estresse oxidativo, função lipídica, transporte, disfunção mental, dentre outros (HAMREFORS, 2017; TIBAUT *et al.*, 2019b).

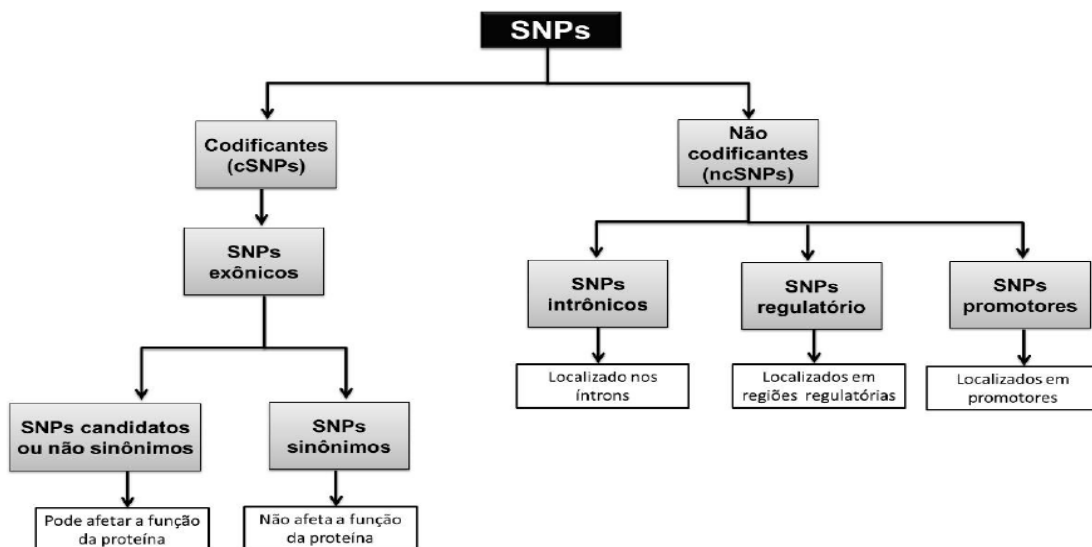
Nesta perspectiva, o DNA (Ácido Desoxirribonucléico) humano consiste em aproximadamente três bilhões de pares bases nucleotídicas, dos quais 5% são sequências codificantes e 95% não codificantes. Isto justifica o mergulho na biologia molecular dos estudos de Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs), Epigenética, Micro-RNA, perfil de metilação de DNA, acetilação e metilação de Histonas que emergem como indicadores promissores da aterosclerose. Ressaltando que, devido à variabilidade genética entre as

populações mundiais, faz-se necessário estudos destes novos marcadores em diversos grupos étnicos associados as DCV (RATHER; DHAWAN, 2016; HAMREFORS, 2017; TIBAUT *et al.*, 2019b).

Neste contexto, sabe-se que o próprio perfil lipídico pode ser determinado em 50% pelas características genéticas, as quais são estudadas pelas associações entre a presença ou não da alteração genética em normolipêmicos e dislipêmicos (MUSUNURU; KATHIRESAN, 2016). Para tal, utiliza-se dos estudos de SNPs para melhor entendimento por diversos motivos, como: são as alterações mais abundantes (90%) no genoma; podem ser originados de mutações pontuais no DNA como as transições [trocas entre as bases purínicas (A/G) ou entre as bases pirimidínicas (C/T)] e as transversões [troca de bases purínicas por pirimidínicas (A/T, G/C, T/A e C/G)]; podem estar distribuídos no genoma em regiões codificadoras (éxons), não codificadoras (íntrons), promotoras e reguladoras. Tais características resumidas na Figura 6 (HAMREFORS, 2017; TRCHETTO-ZOLET *et al.*, 2017).

Dentre os vários SNPs relacionados às dislipidemias e, conseqüentemente, à aterosclerose, elegemos os polimorfismo das apolipoproteínas ApoA-I e ApoB devido à grande quantidade de estudos multi-centriscos associando tais polimorfos à síndrome metabólica, à obesidade, à hipertensão e as cardiopatias (HSU; HSU; LEE, 2019).

Figura 6 – Classificação dos SNPs quanto à localização no genoma e quanto ao impacto causado na proteína ou fenótipo.



Fonte: Figura retirada de Trchetto-Zolet *et al.* (2017).

Neste sentido, o gene *APOAI* está localizado no braço longo do cromossomo 11 (11q23.3), na mesma região de cluster dos genes *APOC3*, *APOC4* e *APOA5*; este gene é bastante variável com cerca de 100 polimorfismos já relatados, no qual o SNP rs670, antigamente denominado de *MspI*, é uma troca de G/A na posição de 75 bases acima da região promotora deste gene (-75G/A). Na maioria dos estudos, o alelo G é o mais frequente e o alelo A o raro (silvestre), mas as associações com os outros fatores de risco para DCV diferem de acordo com a população estudada. Como exemplo, em etnias da China, indianos e tunísios o alelo A propiciou menores níveis de HDL-c; fato oposto ao encontrado em turcos, brasileiros, espanhóis e em outras etnias chinesas, nas quais o alelo A esteve associado a menores riscos cardiovasculares por apresentar maiores níveis de HDL-c e ApoA-I (CHHABRA *et al.*, 2005; SMACH *et al.*, 2011; BAIROVA *et al.*, 2015; LIAO *et al.*, 2015; HSU, HSU, LEE, 2019).

Há estudos que apontam a presença do alelo A associado a uma maior transcrição da proteína codificada, logo, o alelo A esteve associado supertranscrição da proteína ApoA-I e dos níveis mais altos de HDL-c em algumas populações, enquanto que o alelo G esteve associado à hipertensão nos brasileiros (KAMBOH *et al.*, 1996; CHEN *et al.*, 2009; BAIROVA *et al.*, 2015; DE LUIS *et al.*, 2018). Vale ressaltar que também há estudos que não encontraram nenhuma associação deste polimorfismo com alguma alteração bioquímica ou de risco cardiovascular, fato este que reforça as diferenças das prevalências e dos impactos deste biomarcador na avaliação da saúde cardiovascular das diversas populações (CASILLAS-MUÑOZ *et al.*, 2018)

Com relação ao gene *APOB*, o SNP rs693 (antigamente denominado de *XbaI*) é uma alteração de C/T no éxon 26, posição 2488 deste gene. Esta alteração ocorre de forma silenciosa no terceiro nucleotídeo do códon da Treonina, não acarretando mudança do aminoácido para a proteína ApoB, a qual está relacionada à afinidade de ligação da LDL com o seu receptor. Nessa alteração, é relatado que o alelo C é o mais frequente, enquanto o alelo T o raro; além do fato de que este último foi associado à dislipidemias e ao risco cardiovascular (CAVALLI *et al.*, 2000; CASILLAS-MUÑOZ *et al.*, 2018; TAMBURUS *et al.*, 2018).

Diversos estudos concordam com o comportamento e o impacto do polimorfismo rs693, estes apontam o alelo T relacionado ao aumento do colesterol total, dos triglicerídeos e do LDL-c, enquanto que e o alelo G diminuiu a ApoB; além do genótipo TT ser relacionado ao aumento das dislipidemias em 4 vezes, contra o aumento de 2 vezes pelo genótipo CT (MACHADO *et al.*, 2001; RODRIGUES *et al.*, 2013; AL-BUSTAN *et al.*, 2014;

TAMBURUS *et al.*, 2018). Também foi encontrado que o alelo T aumentou o risco cardiovascular na população Han chinesa, além de ter sido classificado como um fator de risco independente para o infarto agudo do miocárdio em brasileiros (DE PADUA MANSUR *et al.*, 2000; CHEN *et al.*, 2016). Entretanto, há estudos que não encontraram nenhuma associação do polimorfismo rs693 com nenhuma alteração bioquímica ou com o risco cardiovascular, mas mesmo assim é importante avaliar a sua prevalência e o impacto deste como mais um fator de risco para DCV nas populações de cada localidade (SAKUMA; HIRATA; HIRATA, 2004; BOGARI *et al.*, 2015; AU *et al.*, 2017; CASILLAS-MUÑOZ *et al.*, 2018).

1.5 Justificativa

As doenças cardiovasculares são representadas por diversas patologias e síndromes de causas e sintomas distintos, desencadeadas por interações entre os fatores ambientais e a suscetibilidade genética, sendo as doenças isquêmicas as de maior letalidade, representando 80% a 90% das mortes cardiovasculares (KUMAR, ABBAS, ASTER, 2013; BURTIS, BRUNS, 2016).

Tendo em vista os riscos globais das DCV e o aumento da incidência nos mais jovens, principalmente nos países em desenvolvimento como o Brasil e alguns países Africanos, tornam-se imprescindíveis estudos como este que avaliem os biomarcadores tradicionais e novos como preditores precoces dos fatores de risco das DCV, bem como, suas relações com outros parâmetros nas populações jovens e de nacionalidades distintas (FALUDI *et al.*, 2017; BAPTISTA; QUEIROZ; RIGOTTI, 2018).

Por conseguinte, este trabalho buscou avaliar a utilização de novos biomarcadores e novas metodologias analíticas (Apolipoproteínas A-I e B, PCR-us, atividade da Paraoxonase-1 e tempo de Lagtime) na predição desse risco ao estudar outros componentes das lesões ateroscleróticas e de sensibilidade melhor do que os marcadores tradicionais. Além disso, houve uma investigação por biologia molecular na identificação de polimorfismos genéticos correlacionados aos fatores de risco. Desta forma, este estudo pretendeu aplicar essas novas metodologias na intenção de validar seu uso e aliado aos conhecimentos de Biotecnologia, servir de base para o desenvolvimento de novos Kits diagnósticos de biomarcadores da aterosclerose. Isso posto, este trabalho poderá ser útil à área de análises clínicas ao fornecer dados para a atualização de novos testes e a validade desses. (WALLDIUS; JUNGNER, 2004; DE LUIS *et al.*, 2018; TIBAUT *et al.*, 2019b)

Assim, atrelados à identificação e estratificação dos fatores de risco nesses jovens universitários brasileiros e africanos, tal estudo também poderá servir de ferramenta para auxiliar na tomada de decisão em uma possível intervenção médica, ou mesmo como norteadores de políticas públicas de saúde. Tais decisões tornaria as diretrizes clínicas do nosso Sistema Único de Saúde (SUS) mais objetivas, atualizadas e específicas para cada grupo atendido.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a prevalência de fatores de risco para as doenças cardiovasculares em jovens universitários saudáveis brasileiros e africanos, estratificando tais fatores através de parâmetros antropométricos, bioquímicos e genéticos.

2.2 Objetivos Específicos

- Traçar o perfil sócio-demográfico (idade, sexo, cor de pele) dos jovens em relação aos fatores de risco cardiovasculares baseado nos fatores sociais (tabagismo, etilismo) e biológicos (antropométricos, bioquímicos e genéticos).
- Comparar o perfil antropométrico (peso, altura, IMC, circunferência abdominal, porcentagem de gordura corporal) dos jovens brasileiros e africanos e correlacioná-los aos fatores de risco.
- Mensurar os marcadores bioquímicos convencionais (colesterol total, triglicéridio, HDL-c, LDL-c) e não convencionais (ApoA-I, ApoB, *Lagtime*, PCR-us, atividade da PON-1) nestes dois grupos para quantificar, comparar e estratificar o risco cardiovascular.
- Identificar a frequência dos polimorfismos rs670 e rs693, assim como suas correlações com os parâmetros antropométricos e bioquímicos de predição do risco cardiovascular.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Descrições do estudo, da população, do local, do período e os aspectos éticos.

Trata-se de um estudo descritivo, transversal e observacional que avaliou o perfil lipídico e os fatores de risco cardiovascular de jovens saudáveis da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira – Unilab no Ceará, Brasil, no período de janeiro a dezembro de 2017. As análises bioquímicas foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas (LACT), localizado na cidade de Fortaleza-CE, vinculado à Universidade Federal do Ceará.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNILAB, com número 1.873.108 (ANEXO A). A coleta de dados foi realizada somente após obtenção da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO B) pelos alunos. Todos os procedimentos de obtenção e divulgação de informações seguiram as normas estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde, resolução 466 de 12 de dezembro de 2012, que incorpora projetos de pesquisa envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012)

Foram considerados elegíveis todos os alunos regularmente matriculados na UNILAB nos semestres 2017.1 e 2017.2, com idades de 18 a 40 anos, que após o ciclo de palestras sobre doenças cardiovasculares, decidiram se voluntariar no estudo, assinando o TCLE. Entretanto, foram excluídas alunas gestantes, lactantes e os alunos diagnosticados com comorbidades prévias (hipertensão, diabetes, dislipidemias e outras doenças cardiovasculares).

Inicialmente, participaram do estudo 403 alunos, dos quais 102 foram excluídos devidos aos critérios já mencionados, restando 156 brasileiros e 145 africanos. Entre os africanos, 78 eram provenientes de Guiné-Bissau, 52 de Angola, 8 de Cabo Verde e 7 de Moçambique; ressaltando que só participaram os alunos recém-chegados ao Brasil, com menos de uma semana em nosso território, com o objetivo de se evitar o viés da influência da alimentação e hábitos de vida brasileiros sobre estes.

Os participantes preencheram um formulário estruturado (Apêndice A) sobre as variáveis sociodemográficas; e logo em seguida foram submetidos as medições antropométricas, as aferições das pressões arteriais sistólicas e diastólicas, bem como a coleta de sangue.

3.2 Parâmetros Antropométricos e de Pressões Arteriais

Foram coletados os seguintes dados antropométricos: massa corporal (Kg), estatura (m) e circunferência da cintura (cm). A massa corporal foi mensurada com os participantes utilizando o mínimo de roupas e descalços, através da balança digital com limite de capacidade de 150,0 Kg e precisão de 100,0 g. A medida da estatura foi realizada por meio do estadiômetro portátil com limite de 2,1 m e precisão de 1,0 mm, estando os indivíduos descalços, em posição ereta, com os pés paralelos, calcanhares, panturrilha, glúteos, ombros e cabeça encostados no estadiômetro, com a cabeça sob o plano horizontal de Frankfurt. Esses dados foram utilizados para cálculo do índice de massa corporal (IMC), definido como a massa corporal em quilogramas pela estatura em metros quadrados (Kg/m^2) (MALACHIAS *et al.*, 2016).

Utilizando uma fita inelástica, flexível, com precisão 1,0 mm, foi mensurada a circunferência da cintura, adotando-se como referencial anatômico o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. O paciente foi orientado a permanecer com o abdômen relaxado, ficar em pé, manter os braços paralelos ao corpo e pés unidos. A avaliação da porcentagem de gordura corporal foi realizada através do equipamento de Bioimpedância Maltron BF906 (MALACHIAS, *et al.*, 2016).

A pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) foram verificadas pelo método da ausculta, com a ajuda de um esfigmomanômetro. Duas medições do braço direito foram feitas por indivíduos em intervalos de 5 minutos, e as médias foram utilizadas neste estudo (MALACHIAS *et al.*, 2016).

3.3 Parâmetros Laboratoriais

Após jejum de 12 horas, os alunos foram submetidos à coleta de amostras de sangue pelo sistema a vácuo em tubos estéreis. Foram coletados cerca de 5 ml de sangue total e após a centrifugação à 10.000 RPM (rotações por minuto) por 10 minutos, o soro foi armazenado a -80°C ao abrigo da luz.

O perfil lipídico foi determinado pelas concentrações de Colesterol Total (CT), Colesterol HDL (HDL-c) e Triglicerídios (TG) no soro e dosado no equipamento automatizado BS-120 Mindray, com o uso de reagentes enzimáticos (Labtest®). O conteúdo de colesterol associado à LDL (LDL-c) foi determinado por meio da fórmula de Friedewald,

Levy e Fredrickson (1972), aplicada para os indivíduos com TG < 400,0 mg/dL, conforme a Fórmula 1.

Fórmula 1 – Cálculo de LDL-c pela fórmula de Friedewald

$$LDLc = CT - HDLc - \left(\frac{TG}{5} \right)$$

Fonte: (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972).

Para classificação dos pacientes, segundo o perfil lipídico, foram utilizados os valores de referência propostos pela Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017 (FALUDI *et al.*, 2017).

Como outros biomarcadores de perfil lipídico e não convencionais, as dosagens de Apolipoproteína A-I e B foram realizadas pela técnica de imunoturbidimetria (RANDOX, Reino Unido) em equipamento automatizado BS-120, Mindray®. A classificação do risco para doenças cardiovasculares foi realizada através da relação ApoB/ApoA-I, de acordo com os valores propostos por Walldius e Jungner (2004).

O perfil inflamatório foi determinado pela quantificação ultrasensível da Proteína C-reativa nos soros dos alunos, realizado pela técnica de imunoturbidimetria (Bioclin®), em equipamento automatizado BS-120, Mindray®. A partir dos valores da PCR-us, foi realizada a classificação de risco dos indivíduos, de acordo com as propostas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (FALUDI *et al.*, 2017).

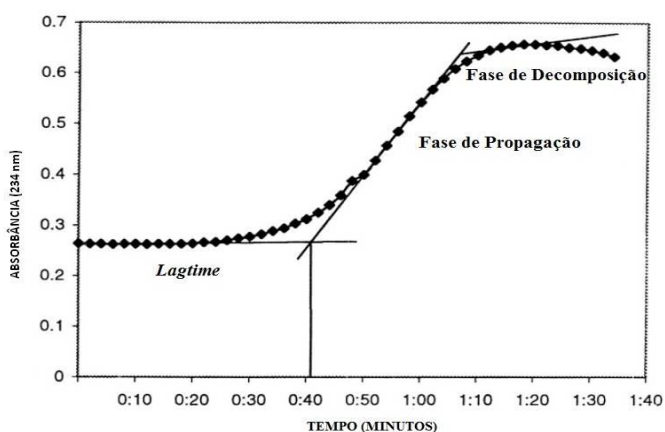
3.4 Avaliação da capacidade antioxidante das partículas de HDL

A capacidade antioxidante da HDL foi avaliada por meio do ensaio de *Lagtime* proposto por Ziouzenkova *et al.* (1998). A análise consiste em um teste de provocação, na qual mede-se o tempo em que as partículas HDL, ricas em fatores antioxidantes, impedem a oxidação das partículas LDL pelos íons cuprosos (Cu²⁺). Neste ensaio, procura-se obter uma curva com as seguintes características: uma fase inicial de resistência à oxidação (*Lag phase*) no qual a absorbância se mantém relativamente constante, ou seja, onde ocorre proteção dos lipídeos pelos componentes antioxidantes da HDL seguidas de uma fase de propagação em que ocorre aumento contínuo da absorbância por causa da formação do dienos conjugados e finalmente a fase de estabilização e decomposição, onde a curva atinge um platô. Portanto, o

tempo de *Lagtime* é a medida do período em que houve resistência a oxidação e quanto maior o tempo de *Lagtime*, maior é a proteção cardiovascular e menor é o risco de DCV.

Nesta análise, a taxa máxima de produção dos dienos conjugados (V_{max}) e o tempo em que esta taxa de oxidação é máxima (T_{max}) são parâmetros do *Lagtime*. V_{max} é a taxa na qual a oxidação do LDL pelos íons cobre ocorre na velocidade mais alta, representando maiores riscos cardiovasculares. Enquanto o T_{max} é o momento em que V_{max} ocorre, nesse sentido, menor T_{max} , maior risco cardiovascular. A Figura 7 mostra o comportamento da curva descrita anteriormente.

Figura 7 - Perfil típico da oxidação da LDL por CuSO_4 no ensaio *Lagtime*.



Fonte: Imagem adaptada de Leite Júnior (2015).

A LDL é isolada por ultracentrifugação de um pool de plasma humano proveniente de indivíduos normolipidêmicos de idade entre 25 e 35 anos. Tais partículas são dialisadas contra PBS com uma coluna Econo-Pac 10DG (Bio-Rad, Richmond, CA) e ajustada a concentração em $40 \mu\text{g}$ de proteína por $500 \mu\text{L}$ de H_2O deionizada. As partículas de HDL contidas na amostra dos indivíduos e adicionadas no meio reacional devem, devido às suas propriedades antioxidantes, prevenir a oxidação da LDL.

Primeiramente, as amostras de soro foram preparadas para a obtenção da HDL por método de precipitação das lipoproteínas que apresentam Apo-B, dessa forma, a lipoproteína HDL que não possui Apo-B na sua constituição fica no sobrenadante. As lipoproteínas não-HDL são precipitadas utilizando poliânions como sulfato de dextrano, heparina ou fosfotungstato, os quais reagem com grupos carregados positivamente nas lipoproteínas, cátions bivalentes como o Mg^{2+} são adicionados ao meio reacional, facilitando a interação.

Misturou-se 100 μL da amostra com 100 μL do reagente precipitante (MgCl_2) em um tubo eppendorff de 1,5 mL, sendo homogeneizado por 30 segundos com posterior centrifugação a 3500 rpm por 15 minutos. Em seguida, foi retirado o sobrenadante o qual foi colocado em um novo tubo eppendorff de 500 μL . Das amostras de HDL obtidas, foi retirado alíquotas para diluir com PBS (1:50). Essa diluição serviu para a dosagem de proteínas pelo método de Bradford.

Com a dosagem de proteínas pôde-se realizar a análise do *Lagtime* da HDL propriamente dito. Primeiro diluiu-se as amostras de HDL até a concentração de 0,2 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$, preparando para um volume total de 1000 μL , tendo como referência a concentração de proteínas obtida de cada amostra. Em seguida, preparou-se uma diluição de LDL isolada com PBS (0,083 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$). Com essas preparações, foi adicionado 100 μL de HDL diluída em duplicata em poços de placa de ELISA (300 μL), acrescido de 150 μL de LDL diluída. Homogeneizou-se a placa por 1 minuto e colocou na estufa por 15 minutos a 37 °C. Depois, foi adicionado 50 μL de CuSO_4 30 μM em cada poço e, imediatamente, foi iniciado a leitura em espectrofotômetro de 10 em 10 minutos durante 5 horas com absorvância de 235 nm.

Vale ressaltar que foram utilizados controle negativo (150 μL de LDL + 150 μL de PBS), controle positivo (150 μL de LDL + 55 μL de PBS + 45 μL de TROLOX [alto poder antioxidante] 30 μM + 50 μL de CuSO_4 μM) e controle para a eficiência da solução de sulfato de cobre em duplicata (150 μL LDL + 100 μL PBS + 50 μL CuSO_4).

3.5 Atividade antioxidante da enzima Paraoxonase-1

O outro teste que avaliou as atividades antioxidantes da HDL foi a atividade basal da enzima Paraoxonase-1 (PON1) sérica, a qual foi determinada conforme o método descrito por Sentí *et al.* (2003). A atividade enzimática hidrolítica da PON1 foi medida pela conversão do Paraoxon em *p*-nitrofenol e dietilfosfato, empregando-se como substrato o composto puro Paraoxon (O,O dietil-O-paranitrofenol fosfato) (Sigma-Aldrich Chemical Inc., SL, USA), onde quanto maior a atividade da PON1, maior a capacidade antioxidante e menor o risco de DCV. A taxa de formação do *p*-nitrofenol foi determinada por espectrofotometria a 37 °C e registrada a 405 nm por um auto-analisador Cobas Mira Plus (Hoffmann-La Roche Diagnostica). Para a análise, adicionou-se 10 μL de soro em 200 μL do reagente de trabalho, composto de 5 mMol de Paraoxon, 1,9 mMol CaCl_2 , 90 mMol Tris-HCl (a pH 8,5) e 3,6 mMol de NaCl. Logo em seguida, executou-se as leituras a cada 1 minuto durante 10 minutos.

3.6 Análises Genéticas

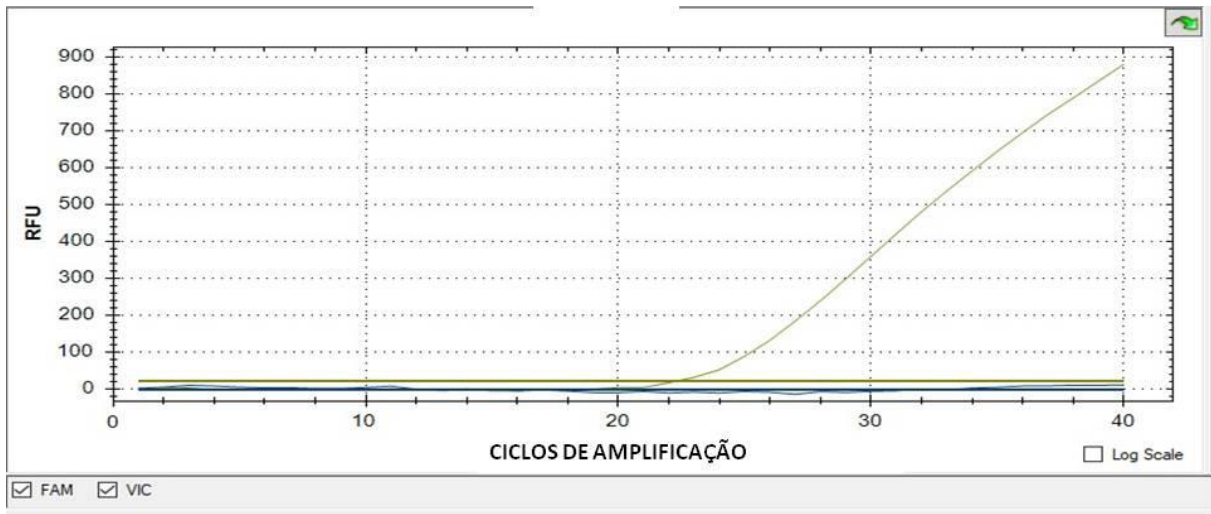
A genotipagem dos polimorfismos rs670 e rs693 dos genes *APOA* e *APOB*, respectivamente, foi realizada pela técnica de PCR em tempo real (PCR-RT), fazendo uso de sondas comerciais (TaqMan SNP genotyping, Applied Biosystems) e termociclador (CFX 96™ Real Time System, BIORAD). Para detectar o polimorfismo rs670, a sonda (GCTGGGAGGCTGATAAGCCCAGCCC[C/T]GGCCCTGTTGCTGCTCACTGGTCCT) que localiza o alelo G estava marcada com o fluoróforo VIC (cor verde) e a sonda do alelo A estava marcada com o fluoróforo FAM (cor azul); enquanto que para o rs693, na sonda (ACATTCGGTCTCGTGTATCTTCTAG[A/G]GTCTCTCGGAATTTGGCCTTCATGT) o alelo C era marcado com o FAM e o alelo T com o VIC. Desta forma, à medida que os produtos da PCR iam se formando, os fluoróforos emitiram, proporcionalmente, um sinal fluorescente demonstrando assim a presença ou não dos alelos e possibilitando a genotipagem do polimorfismo.

Para tanto, a extração do DNA foi executada com uso do Kit PureLink™ “Genomic DNA Mini Kit”, da Invitrogen/Thermo Fish Scientific (cat no. K1820-01, Carlsbad, CA, EUA). As etapas de extração, ligação, lavagem e eluição do DNA foram realizadas seguindo rigorosamente o protocolo proposto pelo fabricante.

As amostras de DNA foram extraídas de leucócitos da amostra de sangue total e sua concentração/pureza medidos através de espectrofotômetro, na aparelho Nanodrop (Qiagen). Para verificar a qualidade do DNA extraído, a relação entre a quantidade de DNA e proteínas nas amostras foi aferida. Amostras com valores dessa relação entre 1,7 e 2,0 foram consideradas aceitáveis para posterior genotipagem do polimorfismo abordado nesse estudo.

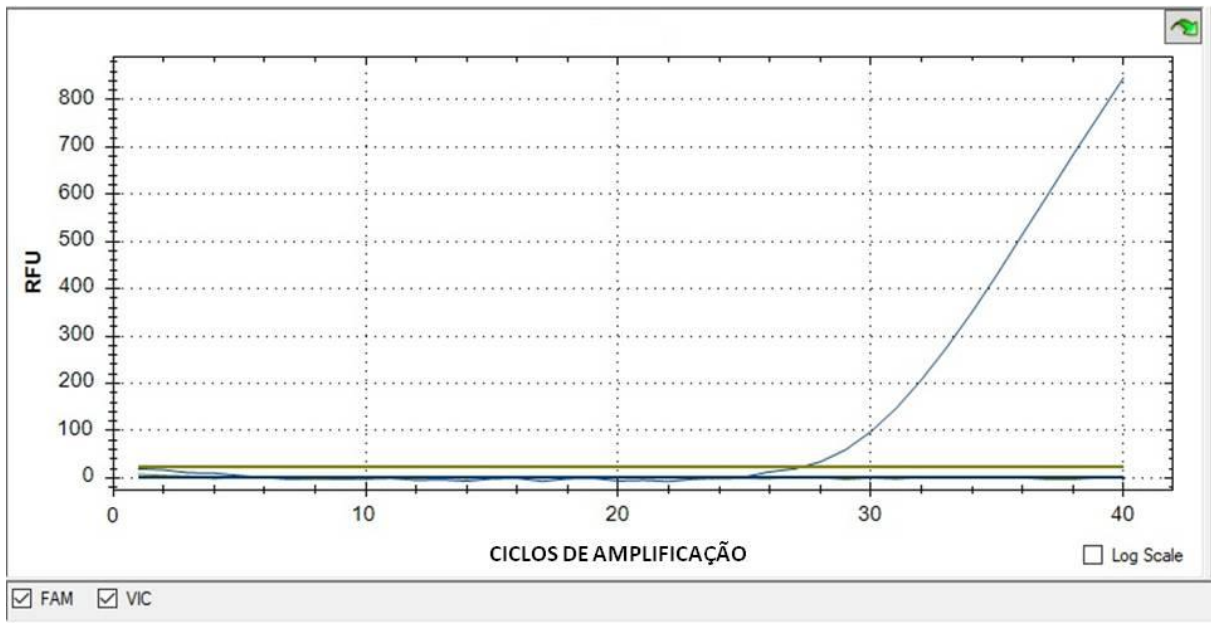
Para cada reação, foram utilizadas 5,0 µL de TaqMan Universal PCR Master Mix, 2,75 µL de água ultrapura, 0,25 µL da sonda TaqMan e 2,0 µL de DNA da amostra (com concentração de aproximadamente 20 ng/µL). O protocolo usado no termociclador para genotipagem foi: 1) 50 °C por 2 minutos; 2) 95 °C por 10 minutos; mais 40 ciclos de: 3) 95°C por 15 segundos e 4) 60°C por 1 minuto. As Figuras 8, 9 e 10 mostram as curvas características das reações dos fluoróforos VIC e FAM (CHEN *et al.*, 2019; OHWADA *et al.*, 2019).

Figura 8 – Padrão de homozigose na sonda marcada com o fluoróforo VIC pela técnica do PCR-RT.



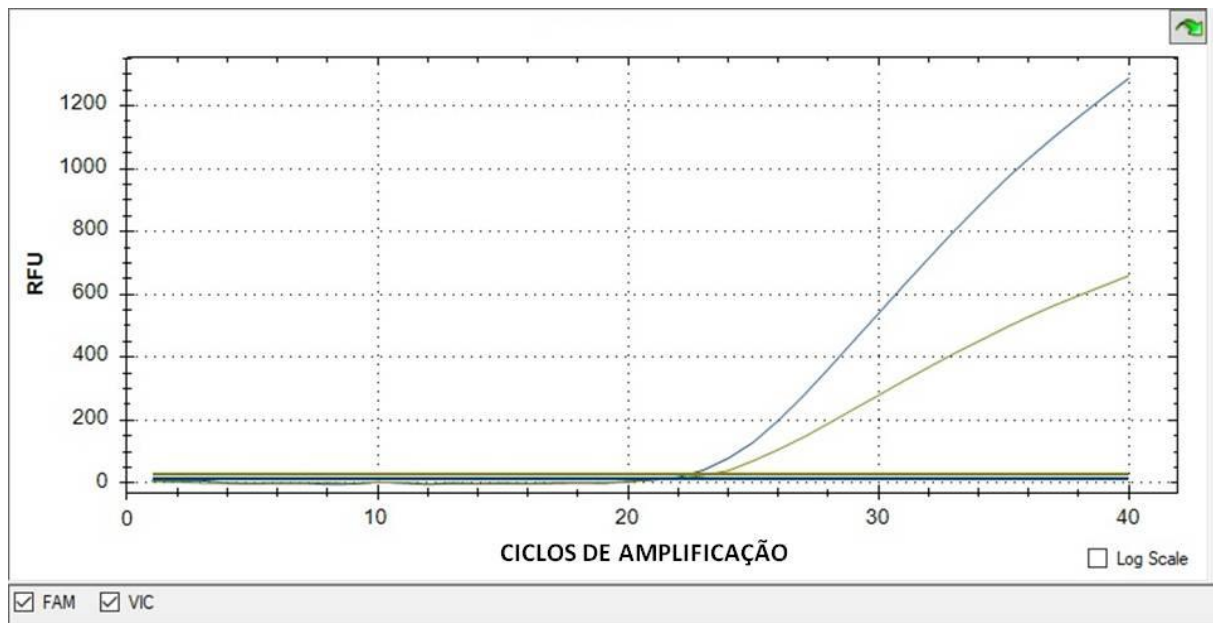
Fonte: Próprio autor. Discriminação alélica por meio da utilização do sistema TaqMan® e amplificação pelo método de PCR-RT, correspondente ao sinal da sonda marcada com VIC (verde), genótipo GG do polimorfismo rs670 e TT no polimorfismo rs693. RFU – Unidade de Fluorescência.

Figura 9 – Padrão de homozigose na sonda marcada com o fluoróforo FAM pela técnica do PCR-RT.



Fonte: Próprio autor. Discriminação alélica por meio da utilização do sistema TaqMan® e amplificação pelo método de PCR-RT, correspondente ao sinal da sonda marcada com FAM (azul), genótipo AA no polimorfismo rs670 e CC no polimorfismo rs693. RFU – Unidade de Fluorescência.

Figura 10 - Padrão de heterozigose na sonda marcada com os fluoróforos VIC e FAM pela técnica do PCR-RT.



Fonte: Próprio autor. Discriminação alélica por meio da utilização do sistema TaqMan® e amplificação pelo método de PCR-RT, correspondente aos sinais das sondas marcadas com VIC (verde) e FAM (azul), genótipo GA no polimorfismo rs670 e CT no polimorfismo rs693. RFU – Unidade de Fluorescência.

3.6 Análises Estatísticas

Todos os testes estatísticos foram realizados utilizando o *software* SPSS, versão 20.0 (SPSS Incorporation, 2016). Para a determinação do tipo de distribuição das variáveis, foi utilizado o teste Kolmogorov-Smirnov. As variáveis de distribuição não normal (V_{máx}, T_{máx}, PON1) foram transformadas por logaritimização e junto às de distribuição normal foram apresentadas sob a forma de média e desvio padrão, aplicando o Teste de Modelo Linear geral (GLM) para inferir suas diferenças estatísticas; além do teste de Pearson para analisar as correlações. Para as variáveis qualitativas, utilizou-se teste chi-quadrado (X^2) e os resultados foram apresentados em valores absolutos seguido da sua respectiva porcentagem; além da análise de regressão logística binária. O valor de significância considerado foi de $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

O presente estudo avaliou 156 brasileiros e 145 africanos, dos quais os dados sócio-demográficos estão sintetizados na Tabela 3. Como se pode observar, o sexo feminino prevaleceu entre os brasileiros ($n = 92$; 59,0%), enquanto entre os africanos, prevaleceu o sexo masculino ($n = 105$; 72,4%). Em adição, as médias de idade foram de 21,86 e 22,53 anos para brasileiros e africanos, respectivamente, não havendo diferenças significativas entre os dois grupos. Em relação a cor de pele autorreferida, observamos maiores quantidades de pardos (71,8%) entre os brasileiros e de negros (95,2%) entre os africanos com diferenças significativas. E quando foi perguntado sobre o histórico familiar de doenças crônicas não transmissíveis (hipertensão, diabetes, dislipidemias, AVC, infarto e cardiopatias), observou-se que 145 (92,9%) brasileiros relataram haver casos na família de tais doenças, contra 88 (60,7%) de casos nos africanos, fato atestado pela diferença significativa entre os dois grupos pelo teste do Chi-quadrado ($p < 0,001$). Ressalta-se uma maior tendência em porcentagem do consumo de álcool e uso de cigarros nos jovens brasileiros.

Tabela 3 – Dados sócio-demográficos da amostra de brasileiros e africanos.

	Brasileiros	Africanos	<i>p</i>
	<i>n</i> = 156 (%)	<i>n</i> = 145 (%)	
Sexo			
Feminino	92 (59,0)	40 (27,6)	< 0,001*
Masculino	64 (41,0)	105 (72,4)	
Idade	21,86 ± 3,68	22,53 ± 2,88	0,080**
Cor autorreferida			
Branca	23 (14,7)	-	< 0,001*
Negra	20 (12,8)	138 (95,2)	
Parda	112 (71,8)	7 (4,8)	
Histórico familiar de DCV	145 (92,9)	88 (60,7)	< 0,001*
Uso: Álcool	52 (33,3)	35 (24,1)	0,051*
Cigarros	6 (3,8)	3 (2,1)	0,288*

* Número de casos e porcentagens - Associação estatística pelo Teste Qui-quadrado. $p < 0,05$.

**Distribuição Normal – Média (\pm Desvio Padrão). Teste estatístico *t* para duas amostras independentes. $p < 0,05$. DCV – Doenças cardiovasculares.

Em relação aos dados antropométricos e aos parâmetros bioquímicos, foi aplicada a análise estatística do Modelo Linear Geral (GLM), com nacionalidade e sexo como fatores fixos de subdivisões da nossa amostra, permitindo avaliar as médias de cada variável de acordo com tais fatores fixos isoladamente, Tabela 4.

Nesse contexto, houve diferenças estatísticas para IMC e circunferência abdominal apenas entre as nacionalidades, com valores mais baixos entre os estudantes africanos. A porcentagem corporal de gordura apresentou diferenças tanto entre as nacionalidades, quanto entre os sexos; onde foi observado menores porcentagens nos africanos e maiores nas mulheres no geral. Já em relação às médias de pressões arteriais, a principal diferença ocorreu entre os sexos, nos quais os homens tinham os maiores valores. Porém, neste tópico vale uma ressalva, quando feito a categorização dos valores das pressões, encontramos 11 (7,6%) de africanos hipertensos e 5 (3,2%) de brasileiros hipertensos, dados com diferenças não estatisticamente significantes e não apresentados em tabelas.

Contudo, observando o perfil lipídico tradicional, apenas os triglicerídeos e o HDL-c apresentaram diferenças estatísticas, os quais foram diferentes entre as nacionalidades e entre os sexos. Os triglicerídeos tiveram menores níveis entre os africanos, além de estatisticamente menores nas mulheres africanas; enquanto o HDL-c teve níveis maiores nos africanos em geral e nas brasileiras.

Com relação aos marcadores lipídicos não-tradicionais, a apolipoproteína A-I e a razão ApoB/ApoA-I diferiram apenas entre as nacionalidades. Em geral, a ApoA-I foi maior nos africanos, enquanto a razão ApoB/ApoA-I foi maior nos brasileiros.

Com respeito à PCR-us, foi encontrada diferença significativa entre as nacionalidades, nas quais os brasileiros apresentaram maiores níveis desse marcador inflamatório.

Já em relação à capacidade antioxidante da HDL, o *Lagtime*, o *Vmax*, o *Tmax* e a PON1 tiveram diferenças entre as nacionalidades, os quais foram todos de melhor perfil nos africanos. Em especial o *Lagtime* e o *Tmax* que além da nacionalidade, também diferiu estatisticamente entre os sexos, onde observamos melhores perfis nas mulheres. Ainda nesse contexto, foram observadas diferenças significativas na atividade da PON1 entre os grupos amostrais, com aumento da atividade antioxidante dessa enzima entre os africanos.

Neste sentido, os africanos demonstraram melhor capacidade antioxidante do que os brasileiros (menor tempo de *Lagtime*), aliado aos achados de *Vmax* (maior acumulação de produtos absorventes nos brasileiros) e *Tmax* (menor tempo em que a taxa de oxidação é máxima nos brasileiros) que conferiram menores riscos de DCV aos africanos.

Tabela 4 - Análise do Modelo Linear Geral para as variáveis antropométricas e bioquímicas das amostras dos brasileiros e africanos.

	Brasileiros (n = 156)		Africanos (n = 145)		<i>p</i> – Valor	
	Feminino (n = 92)	Masculino (n = 64)	Feminino (n = 40)	Masculino (n = 105)	Nacionalidade	Sexo
IMC (Kg/m ²)	23,95 ± 4,38	24,13 ± 3,68	22,24 ± 3,68	20,80 ± 2,23	< 0,001*	0,145
CA (cm)	79,86 ± 10,03	83,77 ± 9,42	74,24 ± 10,39	73,40 ± 5,20	< 0,001*	0,156
Gordura (%)	29,52 ± 7,30	22,28 ± 6,91	21,86 ± 7,64	13,69 ± 5,16	< 0,001*	< 0,001*
PAS (mmHg)	107,28 ± 9,29	116,17 ± 10,79	112,85 ± 12,20	114,43 ± 12,39	0,167	< 0,001*
PAD (mmHg)	72,33 ± 8,19	75,61 ± 8,09	73,55 ± 8,15	75,06 ± 8,23	0,743	0,019*
TG (mg/dL)	79,00 ± 34,00	106,81 ± 69,15	57,53 ± 26,00	74,40 ± 45,27	< 0,001*	< 0,001*
CT (mg/dL)	161,80 ± 32,20	157,11 ± 34,19	162,40 ± 23,77	165,68 ± 31,43	0,238	0,855
HDL-c (mg/dL)	48,21 ± 13,81	40,97 ± 10,82	49,78 ± 8,83	49,69 ± 12,62	0,001*	0,016*
LDL-c (mg/dL)	97,15 ± 29,40	94,61 ± 27,54	101,08 ± 20,84	101,07 ± 27,77	0,126	0,707
ApoA-I (mg/dL)	138,45 ± 25,00	127,25 ± 19,31	144,57 ± 17,03	146,92 ± 23,22	< 0,001*	0,109
ApoB (mg/dL)	85,74 ± 20,73	84,29 ± 20,65	87,82 ± 16,65	87,64 ± 20,65	0,278	0,743
ApoB/ApoA-I	0,63 ± 0,16	0,67 ± 0,18	0,61 ± 0,12	0,61 ± 0,17	0,037*	0,316
PCR-us (mg/L)	3,37 ± 4,91	1,66 ± 1,94	1,68 ± 2,54	1,64 ± 3,33	0,025*	0,064
Lagtime (min)	95,54 ± 18,91	93,38 ± 21,28	124,36 ± 36,54	107,40 ± 30,57	< 0,001*	0,005*
Vmax	4,87 ± 1,65	4,49 ± 1,91	3,37 ± 1,29	3,58 ± 1,12	< 0,001*	0,663
Tmax (min)	132,17 ± 33,43	130,11 ± 35,14	177,22 ± 48,69	157,92 ± 41,77	< 0,001*	0,031*
PON1 (nmol.min ⁻¹ .mL ⁻¹)	81,51 ± 40,35	82,34 ± 38,64	105,81 ± 45,22	105,18 ± 43,16	< 0,001*	0,984

Dados expressos em média ± desvio padrão. IMC – Índice de Massa Corpórea; CA – Circunferência Abdominal; PAS e PAD – Pressão Arterial Sistólica e Diastólica; TG – Triglicerídeos; CT – Colesterol Total; HDL-c – Colesterol HDL; LDL-c – Colesterol LDL; ApoA-I - Apolipoproteína A-I; ApoB - Apolipoproteína B; PCR-us – Proteína C Reativa ultrasensível; Vmax – Velocidade Máxima; Tmax – Tempo Máximo de Velocidade; PON1 – Atividade de Paraoxonase 1. (*) - *p* significativa < 0,05.

Em seguida, nas Tabelas 5 e 6, todas as variáveis foram correlacionadas com a razão ApoB/ApoA-I e com a PCR-us pelos testes de correlação de Pearson, com o objetivo de verificar quais variáveis impactam na mensuração destes importantes marcadores de risco para o IAM. Assim, na Tabela 5, verificou-se que, para a população brasileira, IMC, circunferência abdominal, triglicerídeos, colesterol total e LDL-c apresentaram correlações positivas, e o HDL-c apresentou correlação negativa. Enquanto nos estudantes africanos, o perfil lipídico (TG, CT, HDL-c, LDL-c) apresentou correlação em mulheres e CT, HDL-c, LDL-c em homens, além da influência do IMC, Gordura % e PCR-us nestes.

Tabela 5 - Correlações entre todas as variáveis e a razão ApoB/ApoA-I que foram significativas.

	Brasileiros				Africanos			
	Feminino		Masculino		Feminino		Masculino	
	r	p	r	p	r	p	r	p
IMC	0,353	0,001*	0,450	< 0,001*	0,017	0,916	0,198	0,043*
CA	0,398	< 0,001*	0,479	< 0,001*	0,132	0,438	0,175	0,078
Gordura %	0,280	0,109	0,358	0,093	- 0,292	0,084	0,237	0,019*
TG	0,325	0,002*	0,576	< 0,001*	0,387	0,014*	0,158	0,106
CT	0,481	< 0,001*	0,658	< 0,001*	0,564	< 0,001*	0,557	< 0,001*
HDL-c	- 0,503	< 0,001*	- 0,473	< 0,001*	- 0,455	0,003*	- 0,511	< 0,001*
LDL-c	0,684	< 0,001*	0,693	< 0,001*	0,738	< 0,001*	0,813	< 0,001*
PCR-us	0,013	0,913	0,181	0,191	- 0,018	0,914	0,247	0,022

Dados: r – Coeficiente de Correlação de Pearson. IMC – Índice de Massa Corpórea; CA – Circunferência Abdominal; TG – Triglicerídeos; CT – Colesterol Total; HDL-c – Colesterol HDL; LDL-c – Colesterol LDL; PCR-us – Proteína C Reativa ultrasensível; ApoA-I - Apolipoproteína A-I; ApoB - Apolipoproteína B. (*) - p significativa < 0,05.

Ainda neste formato, a Tabela 6 sintetiza as correlações de Pearson para a PCR-us, onde verificou-se que nos brasileiros, a gordura % no sexo feminino e a atividade da PON1 no masculino estavam associados com tal marcador inflamatório e de risco para as DCV. Entretanto, nos africanos, o IMC, a gordura % e os triglicerídeos impactaram esse marcador nos femininos e a circunferência abdominal, gordura %, *Lagtime* e Tmax influenciaram as dosagens da PCR-us nos masculinos.

Tabela 6 - Correlações entre todas as variáveis e a PCR-us que foram significativas.

	Brasileiros				Africanos			
	Feminino		Masculino		Feminino		Masculino	
	r	p	r	p	r	p	r	p
IMC	0,135	0,241	- 0,054	0,699	0,397	0,013*	0,138	0,204
CA	- 0,005	0,969	0,043	0,758	0,198	0,254	0,233	0,034*
Gordura %	0,631	0,002*	0,140	0,649	0,379	0,027*	0,265	0,016*
TG	0,110	0,342	0,068	0,627	0,485	0,002*	0,073	0,503
Lagtime	- 0,018	0,880	0,142	0,307	- 0,009	0,959	- 0,296	0,008*
Tmax	- 0,007	0,953	0,176	0,204	- 0,046	0,794	- 0,273	0,014*
PON1	0,070	0,542	- 0,291	0,033*	- 0,055	0,744	- 0,206	0,057

Dados: r – Coeficiente de Correlação de Pearson. IMC – Índice de Massa Corpórea; CA – Circunferência Abdominal; TG – Triglicerídeos; Tmax – Tempo Máximo de Velocidade; PON1 – Atividade de Paraoxonase 1. (*) - p significante < 0,05.

Em sequência, foi realizado o teste do qui-quadrado para avaliar a razão ApoB/ApoA-I como um estratificador do risco de desenvolvimento de infarto agudo do miocárdio, como resumidos na Tabela 7. Dessa forma, um teste de independência de gênero foi realizado, o qual foi encontrado uma associação significativa do risco moderado entre os africanos ($p = 0,044$), mas não entre os brasileiros ($p = 0,116$). O V de Cramer (V^2) foi maior nos africanos (0,207), o que indica uma relação mais forte entre tais.

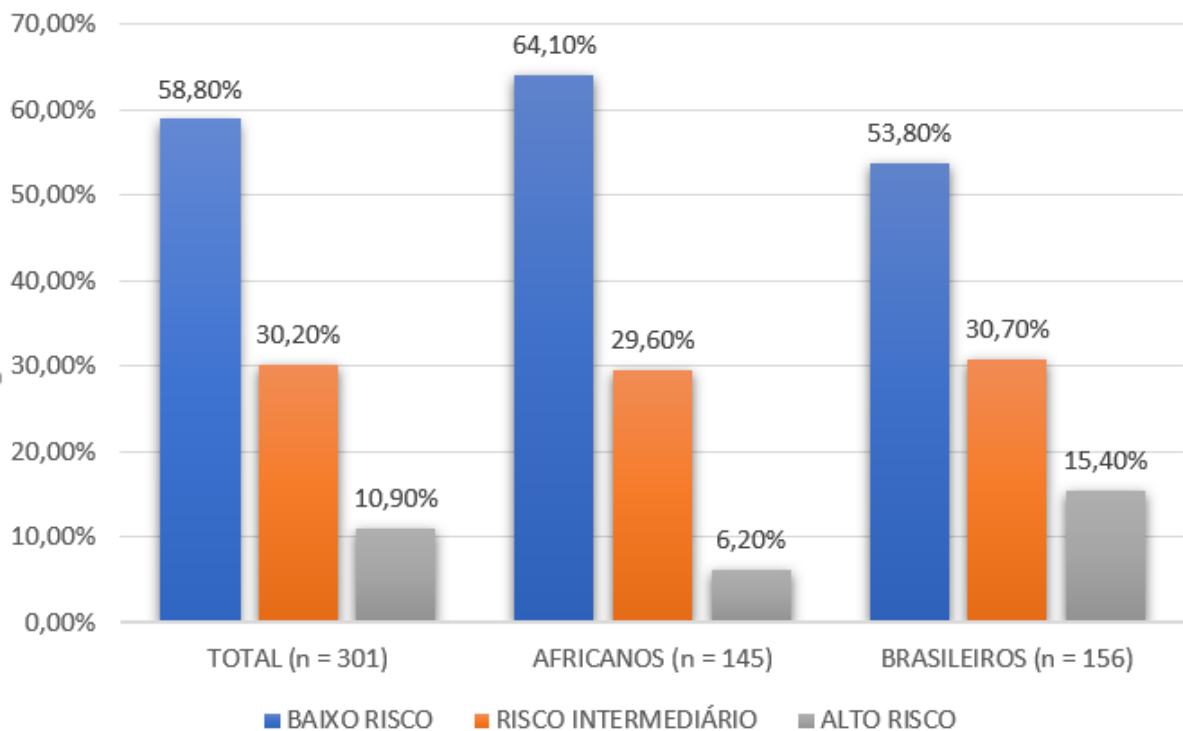
Tabela 7 – Teste de Independência do sexo para o risco de infarto do miocárdio de acordo com a razão ApoB/ApoA-I.

	Brasileiros			X^2	p	V de Cramer (V^2)
	Baixo n (%)	Moderado n (%)	Alto n (%)			
Feminino	44 (47,8)	34 (37,0)	14 (15,2)	4,30	0,116	0,166
Masculino	40 (62,5)	14 (21,9)	10 (15,6)			
	Africanos			6,23	0,044*	0,207
Feminino	20 (50,0)	18 (45,0)	2 (5,0)			
Masculino	73 (69,5)	25 (23,8)	7 (6,7)			

Dado: X^2 – Teste do Chi-quadrado; (*) - p significant < 0,05; V^2 -V de Cramer do Chi-quadrado (0 a 1). Risco estratificado de acordo com Walldius *et al.* (2004).

Nesse contexto, observou-se que dos 301 indivíduos participantes do estudo, 177 (58,8%) foram classificados como de baixo risco, 91 (30,2%) de médio risco e 33 (10,9%) de alto risco. Afunilando, encontrou-se que entre os Africanos 93 (64,1%) foram de baixo risco, 43 (29,6%) de médio risco e 9 (6,2%) de alto risco. Ao passo que entre os brasileiros, 84 (53,8%) foram de baixo risco, 48 (30,7%) de médio risco e um salto de quase 3 vezes ($n = 24 - 15,4\%$) foram estratificados como de alto risco, Gráfico 1.

Gráfico 1 - Estratificação do risco de infarto do miocárdio por meio da relação ApoB/ApoA-I nos brasileiros e africanos.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Além disso, a regressão logística binária calculou tal risco de acordo com o sexo e a nacionalidade, Tabela 8. Nesta, as categorias de risco de infarto do miocárdio, variáveis dependentes, foram reagrupadas e dicotomizadas: uma categoria de baixo risco e outra de moderado e alto risco. O sexo foi a variável independente (feminino como referência). Assim, após categorizar o risco de infarto do miocárdio pela razão ApoB/ApoA-I, verificou-se que, na amostra total, os homens apresentaram uma *Odds Ratio* (O.R.) significativa de 2,144 (IC_{95%}: 1,343 – 3,424) para o risco moderado a alto. Ao segregar por nacionalidade, verificou-se que apenas os homens africanos tiveram uma O.R. de 2,281 (IC_{95%}: 1,082 – 4,811) para o mesmo risco.

Tabela 8 – Regressão logística binária para o risco moderado a alto de infarto do miocárdio em homens quando comparados às mulheres avaliados pela razão ApoB/ApoA-I.

	B	Odds ratio	p	CI 95%	
Amostra total	0,763	2,144	0,001*	1,343	3,424
Brasileiros	0,598	1,818	0,072	0,948	3,485
Africanos	0,825	2,281	0,030*	1,082	4,811

B – Coeficiente de regressão binária; CI_{95%} - Intervalo de confiança de 95%; (*) - p significante < 0,05.

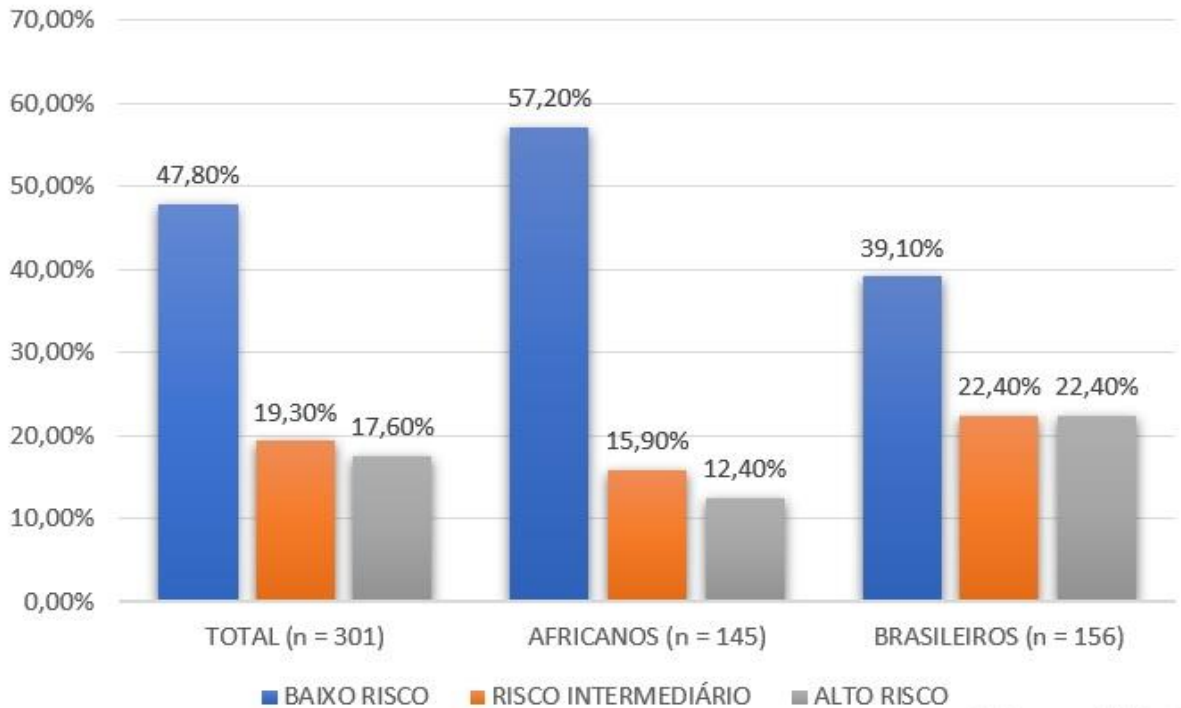
Sob a ótica do outro biomarcador, o teste do Qui-quadrado não encontrou nenhuma relação significativa entre a determinação da PCR-us e o risco de DCV entre nacionalidades e sexo nesses grupos amostrais, Tabela 9. Contudo, pela estratificação deste risco, observou-se que da amostra total, 144 (47,8%) dos indivíduos foram classificados com baixo risco, 58 (19,3%) médio risco e 53 (17,6%) alto risco. Sendo que nos africanos, 83 (57,2%) foram de baixo risco, 23 (15,9%) médio risco e 18 (12,4%) alto risco. Enquanto que, entre os brasileiros, 61 (39,1%) foram de baixo risco, 35 (22,4%) médio risco e 35 (22,4%) alto risco, Gráfico 2. Quanto à regressão logística binária, foi observada uma *Odds Ratio* significativa de 1,904 (IC_{95%}: 1,152 – 3,146) apenas na amostra total masculina, Tabela 10.

Tabela 9 – Teste de Independência do sexo para o risco de DCV de acordo com PCR-us

Brasileiros						
	Baixo n (%)	Moderado n (%)	Alto n (%)	X ²	p	V de Cramer (V ²)
Feminino	32 (41,6)	20 (26,0)	25 (32,5)	3,36	0,187	0,160
Masculino	29 (53,7)	15 (27,8)	10 (18,5)			
Africanos						
Feminino	23 (60,5)	8 (21,1)	7 (18,4)	1,10	0,578	0,094
Masculino	60 (69,8)	15 (17,4)	11 (12,8)			

Dado: X² – Teste do Chi-quadrado; (*) - p significant < 0,05; V²-V de Cramer do Chi-quadrado (0 a 1). Risco estratificado de acordo com Walldius *et al.* (2004).

Gráfico 2 - Estratificação do risco cardiovascular por meio da PCR-us nos brasileiros e africanos.



Fonte: Próprio autor.

Tabela 10 – Regressão logística binária para o risco moderado a alto de DCV em homens quando comparados às mulheres avaliados pela PCR-us.

	B	Odds ratio	p	CI 95%	
Amostra total	0,644	1,904	0,012*	1,152	3,146
Brasileiros	0,489	1,631	0,171	0,809	3,289
Africanos	0,409	1,505	0,315	0,678	3,339

B – Coeficiente de regressão binária; CI_{95%} - Intervalo de confiança de 95%; (*) - p significante < 0,05.

Já em relação ao teste do *Lagtime*, ainda não existem valores de referência estabelecidos para o teste da capacidade antioxidante da HDL contra a oxidação da LDL pelo cobre; inviabilizando a categorização desses valores como um escore de risco de doenças cardiovasculares. Contudo, este estudo analisou as possíveis correlações existentes através da análise de correlação de Pearson, Tabela 11. Desta forma, foi observado que entre as mulheres brasileiras, os valores de idade e pressões arterial apresentaram correlações negativas de baixa intensidade com o tempo de *Lagtime*; ou seja, quanto maior a idade e as pressões arteriais, menor é o *Lagtime* e a capacidade antioxidativa das brasileiras. Enquanto nos estudantes africanos esses parâmetros não foram influenciados por nenhuma variável.

Tabela 11 - Correlações entre todas as variáveis e *Lagtime* que foram significativas.

	Brasileiros				Africanos			
	Feminino		Masculino		Feminino		Masculino	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Idade	- 0,219	0,036*	- 0,107	0,401	0,184	0,282	- 0,070	0,488
PAS	- 0,216	0,041*	- 0,127	0,319	0,061	0,723	0,026	0,802
PAD	- 0,212	0,045*	- 0,120	0,344	0,043	0,804	0,056	0,579

r – Correlação de Pearson. PAS e PAD – Pressão Arterial Sistólica e Diastólica. (*) - p significante < 0,05.

Ademais, os valores de *Lagtime* foram distribuídos em tercís para avaliar as tendências de modificações das variáveis em relação a este parâmetro; e após observar os valores das médias e desvios-padrão, foi realizada a análise estatística ANOVA para detectar as diferenças estatísticas, Tabela 12.

Tabela 12 – Distribuição do *Lagtime* em tercís e análise de tendência pelo teste ANOVA.

	Tercil 1 (n = 64)	Tercil 2 (n = 58)	Tercil 3 (n = 34)	p
	Brasileiros	61,04 – 86,63 min	86,97 – 111,28 min	
PAS	113,6 ± 11,3	109,8 ± 10,6	108,2 ± 9,5	0,040*
PAD	76,1 ± 8,4	71,9 ± 8,1	72,4 ± 7,5	0,011*
HDL-c	45,4 ± 14,7	42,5 ± 11,2	49,6 ± 12,2	0,044*

Dados expressos em médias ± desvios padrões. PAS e PAD – Pressão Arterial Sistólica e Diastólica; HDL-c - colesterol HDL. (*) Teste estatístico ANOVA com pós-teste de Bonferroni; p significante < 0,05.

Assim, os valores de pressão arterial e HDL-c apresentaram diferenças significativas entre os brasileiros. Dos quais, com foco nos valores da pressão arterial, observamos a tendência de menores pressões do Tercil 1 ao Tercil 3, indicando que quanto menor a pressão arterial melhor é a capacidade antioxidante. Da mesma forma, o HDL-c apresentou diferença significativa do Tercil 2 para o Tercil 3, resumindo que quando maior o HDL-c, melhor a atividade antioxidante. Embora não seja estatisticamente significante, observou-se que o tempo de *Lagtime* aumentou à medida que diminuía a idade, a circunferência abdominal, o colesterol total e a ApoB (dados não demonstrados). Entretanto, não foi encontrada nenhuma tendência de tais variáveis entre o tempo de *Lagtime* nos africanos.

Outrossim, com relação aos dados genéticos dessas amostras, a Tabela 13 representa a distribuição dos alelos e dos genótipos dos polimorfismos rs670 da ApoA-I e rs693 da ApoB. Com relação ao polimorfismo rs670 da ApoA-I, o alelo mais frequente foi o G (Guanina) e o genótipo mais frequente foi o homozigótico GG nos dois grupos estudados, ressaltando a associação significativa do alelo A (Adenina) entre os africanos.

Já em relação ao polimorfismo rs693 da ApoB, o alelo C (Citosina) foi o mais frequente nos dois grupos; mas o genótipo homozigótico CC foi o mais frequente entre os brasileiros, enquanto que entre os africanos o heterozigótico CT prevaleceu. Vale destacar que a presença do alelo T (Timina) e do genótipo TT foi mais frequente entre os indivíduos africanos.

Tabela 13 – Distribuição dos alelos e dos genótipos dos polimorfismos rs670 da ApoA-I e rs693 da ApoB.

	rs670			rs693				
	G n (%)	A n (%)	<i>p</i>	C n (%)	T n (%)	<i>p</i>		
Brasileiros								
Feminino	87 (94,6)	29 (31,5)	0,493	86 (93,5)	41 (44,6)	0,920		
Masculino	62 (96,9)	19 (29,7)		61 (95,3)	28 (43,8)			
Africanos								
Feminino	37 (92,5)	18 (45,0)	0,585	33 (82,5)	26 (65,0)	0,894		
Masculino	98 (93,3)	42 (40,0)		83 (79,0)	67 (63,8)			
Brasileiros	149 (95,5)	48 (30,8)	0,055	147 (94,2)*	69 (44,2)*	< 0,001*		
Africano	135 (93,1)	60 (41,4)		116 (80,0)*	93 (64,1)*			
	GG n(%)	GA n(%)	AA n(%)	<i>p</i>	CC n(%)	CT n(%)	TT n(%)	<i>p</i>
Brasileiros								
Feminino	63 (68,5)	24 (26,1)	5 (5,4)	0,790	52 (56,5)	34 (37,0)	6 (6,5)	0,829
Masculino	45 (70,3)	17 (26,6)	2 (3,1)		35 (54,7)	26 (40,6)	3 (4,7)	
Africanos								
Feminino	22 (55,0)	15 (37,5)	3 (7,5)	0,874	14 (35,0)	19 (47,5)	7 (17,5)	0,905
Masculino	62 (59,0)	36 (34,3)	6 (5,7)		37 (35,2)	46 (43,8)	21 (20,0)	
Brasileiros	108 (69,2)	41 (26,3)	7 (4,5)	0,176	87 (55,8)	60 (38,5)	9 (5,8)*	< 0,001*
Africanos	84 (57,9)	51 (35,2)	9 (6,2)		51 (35,2)	65 (44,8)	28 (19,3)*	

Dados apresentados em frequências (porcentagem). (*) - *p* significant < 0,05 após o teste do Chi-quadrado (X^2).

Entretanto, observou-se que apenas entre os brasileiros, o alelo G do rs670 esteve associado à diminuição da pressão arterial diastólica, enquanto que o alelo A propiciou a diminuição do HDL-c e da ApoA-I. Além disso, o genótipo AA apresentou maiores níveis de PCR-us, aliado ao fato de que a interação dos dois alelos no genótipo heterozigótico GA piorava os parâmetros bioquímicos, pois este propiciou uma diminuição do HDL-c e da ApoA-I. Portanto, para os brasileiros, o alelo A e o genótipo GA são informações genéticas associadas aos fatores de risco para as doenças cardiovasculares, Tabela 14.

Por outro lado, houve diferenças estatísticas do polimorfismo rs693 entre os dois grupos, conforme demonstrado na Tabela 15. Nos brasileiros, o alelo C esteve associado à diminuição do teor de gordura corporal e o alelo T à diminuição da atividade antioxidante da PON1 e tendência de diminuição do tempo de *Lagtime*. Fatos estes reforçados pela análise dos genótipos, pois o homozigótico TT apresentou maiores teores de gordura corporal e menor atividade da PON1. Já nos africanos, o alelo T esteve associado ao aumento de colesterol total e diminuição do *Lagtime*, além da tendência do aumento da idade e do LDL-c. Isso, reafirmado pela análise do genótipo TT que esteve ligado ao aumento da idade e tendência de diminuir o *Lagtime*. Assim, tornando o alelo T e o genótipo TT informações genéticas associadas aos fatores de risco para as DCV nestas duas populações.

Tabela 14 – Associação dos alelos e dos genótipos do polimorfismo rs670 com as variáveis que foram significantes.

	Brasileiros			Africanos				
	G	A	<i>p</i>	G	A	<i>p</i>		
PAD (mmHg)	73,8 ± 8,4*	74,4 ± 7,5	0,047*	74,7 ± 8,2	75,4 ± 8,5	0,965		
HDL-c (mg/dL)	45,0 ± 13,1	42,1 ± 12,9*	0,048*	49,9 ± 11,7	49,1 ± 11,8	0,777		
ApoA-I (mg/dL)	133,8 ± 23,7	127,9 ± 21,9*	0,033*	146,5 ± 22,0	144,4 ± 20,0	0,842		
	GG	GA	AA	<i>p</i>	GG	GA	AA	<i>p</i>
HDL-c (mg/dL)	46,6 ± 13,0**	40,9 ± 12,5**	49,4 ± 13,9	0,039**	50,3 ± 11,6	49,2 ± 11,8	48,7 ± 12,3	0,836
ApoA-I (mg/dL)	136,5 ± 23,7	126,7 ± 22,4	134,9 ± 18,7	0,072	147,8 ± 22,8	144,3 ± 20,6	145,0 ± 17,1	0,639
PCR-us (mg/L)	2,33 ± 3,5**	2,53 ± 3,4**	8,55 ± 9,1**	0,001**	1,91 ± 3,6	1,32 ± 2,4	1,21 ± 1,09	0,553

Dados apresentados por médias ± desvios-padrões. PAD – Pressão Arterial Diastólica; HDL-c – Colesterol HDL; ApoA-I - Apolipoproteína A-I; PCR-us – Proteína C Reativa ultrasensível. (*) Teste *t* para os alelos; (**) Teste ANOVA com pós-teste de Bonferroni para os genótipos; *p* significant < 0,05.

Tabela 15 – Associação dos alelos e dos genótipos do polimorfismo rs693 com as variáveis que foram significantes.

	Brasileiros			Africanos				
	C	T	<i>p</i>	C	T	<i>p</i>		
Idade (anos)	21,8 ± 3,7	22,4 ± 3,6	0,253	22,3 ± 2,6	22,9 ± 3,1	0,051		
Gordura (%)	26,1 ± 7,2*	27,2 ± 7,8	0,005*	16,0 ± 6,8	16,1 ± 6,9	0,840		
CT (mg/dL)	159,5 ± 33,3	158,3 ± 33,2	0,540	162,3 ± 27,8	165,3 ± 30,6*	0,025*		
LDL-c (mg/dL)	95,5 ± 28,6	93,7 ± 28,6	0,296	99,0 ± 24,7	100,9 ± 26,4*	0,077*		
Lagtime (min)	94,0 ± 19,5	93,0 ± 20,0	0,090	113,2 ± 34,4	107,2 ± 28,7*	0,026*		
PON1 (nmol.min ⁻¹ .mL ⁻¹)	83,2 ± 39,6	74,4 ± 37,3*	0,037*	105,1 ± 43,6	104,7 ± 43,3	0,673		
	CC	CT	TT	<i>p</i>	CC	CT	TT	<i>p</i>
Idade (anos)	21,4 ± 3,7	22,3 ± 3,6	23,2 ± 3,5	0,198	21,9 ± 2,4**	22,6 ± 2,6	23,6 ± 3,8**	0,043**
Gordura (%)	26,4 ± 7,9**	25,6 ± 6,4**	41,7 ± 15,4**	0,019**	15,5 ± 7,1	16,3 ± 6,6	15,7 ± 7,6	0,811
Lagtime (min)	96,2 ± 19,7	90,8 ± 18,9	105,6 ± 24,2	0,063	120,4 ± 38,5	107,2 ± 29,7	107,3 ± 27,1	0,084
PON1 (nmol.min ⁻¹ .mL ⁻¹)	88,0 ± 40,6**	76,3 ± 37,5	59,6 ± 31,8**	0,045**	107,4 ± 44,0	102,9 ± 43,5	108,9 ± 43,2	0,769

Dados apresentados por médias ± desvios-padrões. CT – Colesterol Total; LDL-c – Colesterol LDL; PON1 – Atividade de Paraoxonase 1. (*) Teste *t* para os alelos; (**) Teste ANOVA com pós-teste de Bonferroni para os genótipos; *p* significant < 0,05.

5. DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou, entre as populações selecionadas, que a nacionalidade exerce um efeito significativo nos parâmetros bioquímicos tradicionais, como triglicerídeos e HDL-c, assim como em biomarcadores não convencionais, como ApoA-I, razão ApoB/ApoA-I, tempo de *Lagtime*, e PON1. Além disso, o sexo pode influenciar a análise de risco com base nesses parâmetros. Dessa forma, foi observada uma correlação com intensidade moderada entre a razão ApoB/ApoA-I e vários biomarcadores tradicionais, como CT, TG, HDL-c e LDL-c, principalmente em indivíduos brasileiros, mostrando que essa razão é um valioso preditor de risco de desenvolver infarto agudo do miocárdio. A primeira grande descoberta deste estudo é que a capacidade antioxidante do HDL foi melhor em africanos com maior *Lagtime* e atividade de PON1. É importante destacar que a razão ApoB/ApoA-I apresentou uma melhor previsão de risco de desenvolvimento de infarto agudo do miocárdio entre africanos, quando comparada com a PCR-us. Todos estes dados já foram publicados no primeiro artigo deste projeto (ANEXO C), onde tais dados apontam a inovação deste trabalho ao abordar a saúde cardiovascular em jovens, principalmente entre africanos; os quais sofrem pela escassez de informações científicas na literatura acadêmica mundial (DE SOUSA *et al.*, 2020).

Esses achados são relevantes, considerando a importância das avaliações qualitativas das lipoproteínas para a identificação de risco cardiovascular. Os biomarcadores desempenham um papel relevante no diagnóstico, estratificação de risco e monitoramento de doenças cardiovasculares. Porém, há uma lacuna na padronização de novos marcadores bioquímicos, principalmente porque os resultados são contraditórios e há heterogeneidade nas populações incluídas (QUINTANA-VILLAMANDOS *et al.*, 2019). Devido ao aumento de casos de doenças ateroscleróticas em adultos jovens, é necessário investigar tais marcadores bioquímicos em crianças e adolescentes, a fim de investigar possíveis alterações, bem como diagnosticar lesões endoteliais em estágios iniciais (ALBUQUERQUE; DINIZ; DE ARRUDA, 2015).

Além dos biomarcadores, é importante enfatizar que a história familiar também é um fator de risco para doenças cardiovasculares (RA; KIM; JEONG, 2019). Neste estudo, houve uma relação significativa entre brasileiros e histórico familiar de doenças cardiovasculares, demonstrando o primeiro fator de risco dos brasileiros em relação aos africanos. Como exposto por Lloyd-Jones *et al.* (2004) em seu estudo, a DCV prematura em pelo menos um dos pais está associada com o dobro do risco cardiovascular nos homens e um

aumento em 70% do risco para as mulheres. Levando em consideração que a população deste estudo é de adultos jovens, o impacto da influência genética é maior do que em populações mais velhas.

De fato, um dos principais marcadores não convencionais de estratificação de risco cardiovascular é a razão ApoB/ApoA-I, pois reflete um equilíbrio mais preciso entre partículas pró-aterogênicas (ApoB) e antiaterogênicas (ApoA-I). É demonstrado que o aumento da proporção de ApoB/ApoA-I é um fator de risco independente, e um nível aumentado de ApoA-I é um fator protetor independente para doenças cardiovasculares (HUANG *et al.*, 2018).

Neste estudo, a análise GLM encontrou a influência da nacionalidade na razão ApoB/ApoA-I, na qual os brasileiros apresentaram valores estatisticamente superiores aos africanos, demonstrando maior risco cardiovascular nos jovens brasileiros. Desta forma, nossos resultados são semelhantes aos de um estudo que comparou americanos descendentes de europeus e afro-descendentes e constatou que os afro-descendentes apresentaram menores valores dessa proporção, bem como níveis mais altos de HDL-c e ApoA-I, além de triglicérides mais baixos (BORGIO *et al.*, 2019). Por isto, o presente trabalho sugere que diferenças étnicas no metabolismo das lipoproteínas podem resultar em diferenças no risco cardiovascular, como mostra o estudo BOGALUSA, que encontrou menor risco em afro-descendentes do que na população branca e apóia o valor prognóstico do colesterol não-HDL, ApoB e ApoA-I que se relacionaram forte e consistentemente com a extensão das lesões nas artérias coronárias na identificação da aterosclerose pré-clínica (FRONTINI *et al.*, 2007).

Assim, o presente estudo ratifica a importância e aplicabilidade da relação ApoB/ApoA-I, enfatizando a necessidade de considerar as questões étnicas na aplicação e interpretação dessa análise bioquímica. Estudos anteriores justificam esse tema, como o estudo INTERHEART, os quais descobriram que a proporção ApoB/ApoA-I é variável de acordo com a nacionalidade e que havia valores mais altos em sul-asiáticos, árabes e latino-americanos e valores baixos em chineses e africanos (MCQUEEN *et al.*, 2008).

Nesse sentido, o presente trabalho apontou que os homens brasileiros apresentaram um perfil lipídico com maior risco cardiovascular, onde o valor de triglicérides foi maior, enquanto o HDL-c foi menor, apresentando uma moderada correlação com a razão ApoB/ApoA-I. Esses dados estão de acordo com um estudo realizado na mesma região deste trabalho, no qual a razão ApoB/ApoA-I foi maior em homens (ALBUQUERQUE; DINIZ; DE ARRUDA, 2015). Esta informação foi alicerçada em um estudo anterior, o qual demonstrou que a ApoA-I estava inversamente associada ao risco cardiovascular em homens;

enquanto ApoB foi um preditor em ambos os sexos (KARJALAINEN *et al.*, 2019).

Além disso, no teste do qui-quadrado, foram observadas diferenças da nacionalidade e do sexo quanto ao risco de infarto do miocárdio, considerando a razão ApoB/ApoA-I, o que sustentava que apenas entre os africanos havia associação significativa do sexo com o risco intermediário da doença. Tais resultados são reforçados pelo teste de regressão logística binária, o qual revelou que na amostra total e entre os africanos, os homens eram estatisticamente mais suscetíveis ao risco de infarto do miocárdio do que as mulheres. Os dados do estudo cardíaco BOGALUSA revelam que homens com idade média de 37 anos foram os que apresentaram maior risco, maior razão das apolipoproteínas e menor HDL-c; sendo uma possível explicação para tal, a função protetora e anti-aterosclerótica do estrogênio em mulheres na pré-menopausa (FRONTINI *et al.*, 2007; SAVONITTO; FERRI; COLOMBO, 2018). Outros estudos ligaram os homens a um maior risco cardiovascular e à necessidade de diagnóstico precoce, como o realizado na China, que estudou homens e mulheres, com idade média de 53,95 e 58,47 anos, respectivamente, e descobriu que os homens desenvolveram aterosclerose carotídea em idades mais jovens que as mulheres (QIN *et al.*, 2015).

Neste estudo, o teste de correlação de Pearson mostrou que a razão ApoB/ApoA-I tinha correlações entre as variáveis de diferentes maneiras, dependendo das nacionalidades. Nos brasileiros, para ambos os sexos, essa relação teve correlações significativas e fracas com IMC, CA, TG, CT e correlações moderadas com HDL-c e LDL-c. Esses dados foram semelhantes aos de outro estudo na mesma região, que constatou que a circunferência abdominal, triglicerídeos, pressões arteriais sistólica e diastólica e HDL-c foram correlacionados em jovens do nordeste do Brasil (ALBUQUERQUE; DINIZ; DE ARRUDA, 2015), enquanto que entre os africanos, apenas o perfil lipídico apresentou tais correlações de fraca a moderada intensidades, destacando a forte correlação do LDL-c em ambos os sexos. Destaca-se que nessa amostra de jovens africanos, as pressões sistólica e diastólica não tiveram correlação com a proporção das apolipoproteínas, assim como não houve diferenças estatísticas entre as médias das pressões entre as nacionalidades. Entretanto, a hipertensão foi mais frequente nos africanos, 11 africanos contra apenas 5 brasileiros (dados estatisticamente não significativos e não mostrados em tabelas).

Esse assunto foi discutido anteriormente por um estudo que descobriu que, independentemente das etnias afro-americanas ou européia-americanas, a proporção das apolipoproteínas estava positivamente correlacionada com a pressão arterial sistólica e os níveis de triglicerídeos e negativamente correlacionada com os níveis de HDL-c, diferindo entre as etnias, e foi associado à presença de risco cardiovascular nos dois grupos. Além disso,

apenas europeu-americanos apresentaram circunferência abdominal correlacionada com essa razão, como os resultados encontrados por este estudo nos brasileiros (ENKHMAA *et al.*, 2010).

Pode-se observar claramente que, entre os jovens brasileiros, além do perfil lipídico, a obesidade foi um fator de risco importante, considerando os maiores valores de IMC, CA e percentual de gordura. A análise estatística do GLM mostrou que a obesidade foi um fator de risco para os brasileiros, e esse achado foi ratificado pela correlação de Pearson com a razão ApoB/ApoA-I, na qual as variáveis de obesidade tiveram correlações significativas e intensidade moderada apenas em brasileiros. Outros estudos sugeriram que a obesidade está associada ao aumento da ApoB/ApoA-I nos brasileiros, bem como ao aumento do risco cardiometabólico, sugerindo que é extremamente importante tratar a obesidade nessa população (ALBUQUERQUE; DINIZ; DE ARRUDA, 2015). Além disso, Gomes *et al.* (2010) explica, a partir de estudos prospectivos, que o risco relativo para DCV aumenta 1,19 quando é feita uma relação entre adultos com IMC de 21 Kg/m² e outros com IMC de 22,9 Kg/m².

Nesse contexto, além da obesidade, a idade também é um fator de risco para DCV. O estudo de Sniderman *et al.* (2016) foi o primeiro estudo em larga escala a avaliar os efeitos do LDL-c, HDL-c, não-HDL-c, ApoB e ApoA-I no risco cardiovascular de acordo com a idade, e concluiu que o aumento da ApoB na terceira à sexta década de vida representa um sério risco para o desenvolvimento de evento cardiovascular. Sabe-se na literatura que, mais da metade dos eventos cardiovasculares nos homens e cerca de um terço nas mulheres ocorrem antes dos 65 anos de idade, sendo 45 anos o de maior risco. Isso está de acordo com os dados que demonstram que os níveis de CT, TG, LDL-c e ApoB aumentam substancialmente em homens entre a terceira e a quinta década de vida, mas tendem a se estabilizar; enquanto nas mulheres, todos os quatro parâmetros tendem a aumentar constantemente dos 30 aos 70 anos de idade (SOLHPOUR *et al.*, 2009).

Em adição, o PCR-us que é um biomarcador relacionado ao processo inflamatório apresentou-se, significativamente, mais elevado entre os brasileiros pela análise de GLM. Fato similar ao estudo de Fonseca e Izar (2016), os quais mostraram que os níveis de PCR-us foram maiores em descendentes afro-americanos do que em nigerianos, ou seja, mesmo com uma proximidade genética, os hábitos de vida em diferentes regiões impactam diretamente no risco cardiovascular através desse biomarcador.

Na mesma análise feita para o PCR-us, percebe-se que houve correlação positiva fraca deste marcador com a gordura corporal nas mulheres brasileiras e correlação negativa fraca deste com a PON1 nos brasileiros. Enquanto houve correlação positiva e fraca com IMC,

Gordura% e TG nas africanas com CA, Gordura%, ApoA-I, ApoB/ApoA-I, *Lagtime* e Tmax nos africanos. Desta forma, o PCR-us teve pouca correlação com os parâmetros avaliados nesse estudo, enquanto a relação ApoB/ApoA-I correlacionou-se melhor e, principalmente na população brasileira, em concordância com os valores mais alterados nesta população.

Desta forma, estudos afirmam que os valores de PCR-us diferem entre etnias, mas não podem ser explicados pelos fatores de risco tradicionais. Porém, outros estudos demonstraram que a medida deste marcador acrescenta valor prognóstico aos pacientes apenas quando associada ao perfil lipídico (ADUKAUSKIENĖ *et al.*, 2016).

Por conseguinte, na estratificação do risco cardiovascular, foi obtido que a porcentagem de jovens brasileiros classificados como alto risco foi 2,48 vezes maior que a classificação de alto risco dos africanos, quando utilizada a relação ApoB/ApoA-I. Enquanto que, em uma mesma análise para a classificação de risco obtida pela determinação da PCR-us, percebeu-se que a porcentagem do grupo de alto risco brasileiro é 1,80 vezes maior que os africanos. Além do fato de que, quando feita a avaliação desse risco de acordo com o sexo, tanto para a razão ApoB/ApoA-I quanto para PCR-us, os homens apresentaram maiores riscos cardiovasculares; junto ao dado de que o PCR-us melhor reclassifica pacientes de risco intermediário em baixo ou alto risco (KNIGHT, 2015).

Outros preditores de lesões ateroscleróticas são as funcionalidades do HDL, como antitrombóticas, profibrinolíticas, anti-inflamatórias e antioxidantes (GARCIA *et al.*, 2018; CHANG *et al.*, 2019). Neste estudo, verificou-se que o teste da capacidade antioxidante do HDL (*Lagtime*) apresentou diferenças significativas entre as nacionalidades e os sexos. Os africanos apresentaram melhores resultados, assim como as mulheres em geral. Portanto, menor risco de doença cardiovascular foi observado entre as mulheres dos dois grupos étnicos.

O que de acordo com este estudo, Chen *et al.* (2010) constataram que o *Lagtime* era maior nas mulheres, e esse parâmetro estava negativamente correlacionado com a PAS e PAD em geral e, nas mulheres, apenas com a PAS. Outro estudo realizado na mesma região deste constatou que o *Lagtime* estava inversamente correlacionado com a PAS e os triglicérides, os quais foram próximos aos achados deste estudo, que encontraram uma correlação significativa e negativa com a idade, PAS e PAD em mulheres brasileiras (MENESES, 2019). Outro estudo mostrou que a diminuição do efluxo de colesterol mediado pelo HDL em jovens usuários de esteróides anabólicos androgênicos do sexo masculino predispõe indivíduos a doenças cardiovasculares, e tais observações estão associadas a alterações no *Lagtime* em comparação com não usuários (SOUZA *et al.*, 2019).

Para refinar as observações sobre a relação do *Lagtime* com outras variáveis, seus

valores foram distribuídos em tercís e o padrão resultante foi observado. Verificou-se que apenas em brasileiros houve tendências significativas de diminuição da pressão arterial e aumento do HDL-c, com aumento do *Lagtime*, corroborando com estudos anteriores que afirmam que o estresse oxidativo altera a concentração e distribuição das classes da HDL e predispõe as pessoas ao risco cardiovascular, e ainda ressalta a importância da avaliação da qualidade da HDL ao invés da simples mensuração do teor de colesterol presente nessa partícula. (PINCHUK; LICHTENBERG, 2014; WOUDBERG *et al.*, 2016).

Em relação ao estudo das funcionalidades do HDL, a atividade da PON1 apresentou diferenças apenas entre as nacionalidades, com os africanos apresentando maiores níveis de atividade enzimática antioxidante e, conseqüentemente, menor riscos cardiovasculares. Esses achados estão de acordo com Woudberg *et al.* (2016), o mesmo também descobriu que a atividade antioxidante da PON1 e da HDL era maior no grupo étnico negro quando comparado aos brancos na África do Sul.

No entanto, grande parte dos estudos brasileiros e internacionais afirmam que a atividade da PON1 em indivíduos jovens, saudáveis, de baixo risco e assintomáticos não está associada à marcadores da patogênese precoce de doenças cardiovasculares, e que tais alterações só serão mais sensíveis em idades mais avançadas. Portanto, a atividade da PON1 não foi recomendada com um marcador bioquímico para risco cardiovascular em jovens (SCHERRER *et al.*, 2015; ADHE-ROJEKAR; MOGAREKAR; ROJEKAR, 2018).

Por outro lado, em relação aos marcadores genéticos, ainda há muitas divergências. No presente estudo, o alelo G do polimorfismo rs670 do gene *APOAI* foi o mais frequente e o A foi significativamente mais prevalente nos africanos. A frequência do alelo A foi de 30,8% nos brasileiros e de 41,4% nos africanos, dados similares ao encontrado nos taiwaneses (31,9%), espanhóis (24%), árabes (22%) e adolescentes russos (22,5%); entretanto, diferente de outros brasileiros (10,2%), japoneses (13,5%) e europeus (15,5%) (CHEN *et al.*, 2009; LIAO *et al.*, 2015; BAIROVA *et al.*, 2015; HSU, HSU, LEE, 2019). Tais dados indicam uma possível relação de longevidade com a informação genética, onde estudos mostram que a menor frequência do alelo A e maior do alelo G propicia maior tempo de vida, como relatados em italianos centenários e saudáveis (GARASTO *et al.*, 2003).

Nesse sentido, nosso estudo observou que em brasileiros, o alelo A esteve associado à diminuição dos níveis séricos do HDL-c e da ApoA-I e o alelo G à diminuição da pressão arterial diastólica. Fatos esses semelhantes aos encontrados na etnia chinesa Han na cidade de Taiwan, nos indianos e nos africanos da Tunísia, nos quais o alelo A propiciou menores níveis de HDL-c; além de que tal alelo esteve associado ao aumento do colesterol

total e à lesões ateroscleróticas em jovens russos (CHHABRA *et al.*, 2005; SMACH *et al.*, 2011; BAIROVA *et al.*, 2015; HSU, HSU, LEE, 2019).

Entretanto, na população de adultos da Turquia, o genótipo AA esteve associado a maiores níveis de HDL-c nas mulheres, mesmo com o genótipo GA associado ao aumento da pressão arterial diastólica e das dislipidemias nos homens; o que converge com os nossos achados, no sentido do genótipo GA conferir um maior risco de aterogênese (COBAN *et al.*, 2014). Aliado ao fato de que na província de Guangdong na China, foi encontrado que o alelo A esteve associado a menores riscos cardiovasculares por apresentar maiores níveis de HDL-c e ApoA-I (LIAO *et al.*, 2015). Além da contradição do estudo brasileiro com descendentes de europeus, japoneses e do oriente médio residentes no estado de São Paulo, o qual encontrou que o alelo G estava associado à hipertensão, o que difere dos nossos achados (CHEN *et al.*, 2009). Assim como, em outro estudo na Espanha, foi observado que o alelo A esteve associado com diminuição do peso e gordura corporal, LDL-c, resistência insulínica e aumento do HDL-c após uma intervenção dietética de 12 semanas (DE LUIS *et al.*, 2018; IZAOLA *et al.*, 2019).

Vale ressaltar que, também há estudos que não encontraram nenhuma associação deste polimorfismo com alguma alteração bioquímica ou de risco cardiovascular (CASILLAS-MUÑOZ *et al.*, 2018) Contudo, para os brasileiros deste estudo, o alelo A e o genótipo GA comportaram-se como fatores de risco genéticos para as doenças cardiovasculares.

Em relação ao polimorfismo rs693 do gene *APOB*, o presente estudo encontrou que o alelo C foi o mais frequente nos dois grupos, mas o genótipo homozigótico CC foi o mais frequente entre os brasileiros, enquanto que entre os africanos o heterozigótico CT prevaleceu. Vale destacar que o alelo T e o genótipo TT foram significativamente mais frequentes nos africanos.

Por outro lado, houve diferenças estatísticas entre as variáveis bioquímicas nos dois grupos. Nos brasileiros, o alelo C esteve associado à diminuição do teor de gordura corporal e o alelo T à diminuição da atividade antioxidante da PON1 e tendência de diminuição do tempo de *Lagtime*. Enquanto que nos africanos, o alelo T esteve associado ao aumento de colesterol total e diminuição do *Lagtime*, além da tendência do aumento da idade e do LDL-c.

Desta forma, os estudos sobre o rs693 são mais concordantes, tendo em vista que nossos dados concordam com outros estudo brasileiros, nos quais o alelo T aumentou o colesterol total, os triglicerídeos e o LDL-c, enquanto que e o alelo G diminuiu a ApoB; além de que o genótipo TT aumentou em 4 vezes as dislipidemias, contra o aumento de 2 vezes

pelo genótipo CT (MACHADO *et al.*, 2001; RODRIGUES *et al.*, 2013; AL-BUSTAN *et al.*, 2014; TAMBURUS *et al.*, 2018). Em adição, foi observado que o alelo T esteve associado a elevação dos níveis de colesterol total e LDL-c em pacientes HIV+ em tratamento com anti-retrovirais no Brasil, o que piorou a dislipidemia induzida pelo próprio tratamento, e configurou-se como mais um fator de risco para tais pacientes (LAZZARETTI *et al.*, 2013).

Ademais, em uma meta-análise, concluiu-se que o alelo T propiciava um aumento do risco cardiovascular na população Han chinesa e outro estudo encontrou que este alelo foi um fator de risco independente para o infarto agudo do miocárdio em brasileiros (DE PADUA MANSUR *et al.*, 2000; CHEN *et al.*, 2016). Por fim, uma outra meta-análise de 2017 com 61 estudos e 50.018 sujeitos ao redor do mundo, também concluiu que o polimorfismo rs693 está significativamente associado a níveis mais altos de ApoB, TG, CT e LDL-c, e níveis mais baixos de HDL-C (NIU *et al.*, 2017).

Lembrando que, também há estudos que não encontraram nenhuma associação do polimorfismo rs693 com nenhuma alteração bioquímica ou com o risco cardiovascular no México; nem com a obesidade e perfil lipídico no Egito; ou mesmo com a hipertensão e perfil lipídico em afro-brasileiros (SAKUMA; HIRATA; HIRATA, 2004; BOGARI *et al.*, 2015; AU *et al.*, 2017; CASILLAS-MUÑOZ *et al.*, 2018).

Com isso, o alelo T e o genótipo TT estiveram relacionados aos fatores de risco genéticos para as DCV nestas duas populações. Desta forma, os brasileiros carregam uma informação genética de maior risco para as doenças cardiovasculares devido aos polimorfismos rs670 e rs693. Porém, salienta-se que apesar dos melhores parâmetros bioquímicos e antropométricos, os africanos também portam uma informação genética para um maior risco cardiovascular à luz do polimorfismo rs693. Portanto, diante disso, reforça-se a necessidade de mais pesquisas nas mais diversas populações para que se obtenha o perfil genético e bioquímico da amostra local, o que direcionaria melhor os programas e os recursos de saúde de forma mais objetiva e eficaz.

Destarte, os dados apresentados neste trabalho demonstram a necessidade de mais estudos como este, que superem nossas limitações em um maior número de indivíduos avaliados; mais pessoas de diferentes regiões; outras faixas etárias estudadas; além de utilizar exames de imagem para o diagnóstico de lesões ateroscleróticas que permitiria um maior refinamento dos dados aqui mostrados. Tendo em vista que os marcadores de risco de doenças cardiovasculares são diferentes segundo sexo, idade, genética, cultura, estilo de vida, fatores de risco ambientais, socioeconômicos, entre outros. Portanto, ainda é necessário investigar essas diferenças com as perspectivas de prevenir futuros casos de doenças cardiovasculares

nos mais diversos grupos populacionais, além de serem úteis para o processo de tomada de decisões em políticas públicas de saúde que orbitam este tema.

6. CONCLUSÃO

- Os parâmetros antropométricos, bioquímicos e genéticos dos brasileiros preveem maiores riscos de doenças cardiovasculares.
- Como principal marcador bioquímico desse risco, a razão ApoB/ApoA-I foi significativamente maior nos brasileiros.
- A razão ApoB/ApoA-I esteve relacionada ao sexo, e os homens, principalmente os africanos, foram os que apresentaram maiores risco de Infarto Agudo do Miocárdio.
- A capacidade antioxidante da HDL foi maior nos africanos e isso não estava relacionado a outras variáveis.
- A atividade da PON1 foi maior nos africanos, mas também não estava relacionado a outras variáveis.
- Os polimorfismos rs670 e rs693 mostraram-se úteis como marcadores genéticos associados aos fatores de risco cardiovascular, onde os brasileiros são duplamente acometidos por tais marcadores, enquanto que os africanos estão mais susceptíveis aos riscos mediante as alterações do polimorfismo rs693.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, os parâmetros antropométricos, bioquímicos e genéticos preveem maiores riscos de doenças cardiovasculares entre os brasileiros jovens, e neste cenário, urge ações de saúde pública de informação, diagnóstico e prevenção das DCV nesta população. Como principal marcador bioquímico desse risco, a razão ApoB/ApoA-I foi significativamente maior nos brasileiros, além de que essa relação esteve associada à obesidade e ao perfil lipídico nos brasileiros, enquanto nos africanos esteve relacionada apenas ao perfil lipídico. Portanto, demonstrou-se a importância do uso desse biomarcador, o qual deveria ter sua dosagem incentivada mais ainda nas rotinas clínicas. A capacidade antioxidante da HDL foi maior nos africanos e isso não estava relacionado a outras variáveis, ao contrário das mulheres brasileiras, nas quais estava relacionado à idade e pressão arterial; enquanto a atividade da PON1 foi maior nos africanos, mas não foi encontrada correlação com outras variáveis para ambas as nacionalidades. Apesar da falta de sensibilidade da PON-1 entre os jovens, tal estudo apontou a importância de sua aplicação e assim como a técnica do *Lagtime*, ambos poderão servir de protótipos de novos Kits analíticos para medição de fatores de risco de DCV. Já em relação às informações genéticas, os polimorfismos rs670 e rs693 mostraram-se úteis como marcadores genéticos de risco cardiovascular, onde os brasileiros são duplamente acometidos por tais fatores, enquanto que os africanos estão mais susceptíveis aos riscos mediante as alterações do polimorfismo rs693. Desta forma, tais polimorfismos poderão ser objetos de estudos clínicos maiores e multicêntricos, com o objetivo de validá-los como biomarcadores na prática médica e objetos da Biotecnologia no desenvolvimento de Kit diagnósticos mais práticos e baratos.

REFERÊNCIAS

- ADHE-ROJEKAR, A.; MOGAREKAR, M. R.; ROJEKAR, M. V. Paraoxonase activity in metabolic syndrome in children and adolescents. **Caspian journal of internal medicine**, v. 9, n. 2, p. 116–120, 2018.
- ADUKAUSKIENĖ, D. *et al.* Clinical relevance of high sensitivity C-reactive protein in cardiology. **Medicina**, v. 52, n. 1, p. 1–10, 2016.
- AGARWALA, A. *et al.* Biomarkers and degree of atherosclerosis are independently associated with incident atherosclerotic cardiovascular disease in a primary prevention cohort: The ARIC study. **Atherosclerosis**, v. 253, p. 156–163, 2016.
- ALBUQUERQUE, M. N. DE L.; DINIZ, A. DA S.; DE ARRUDA, I. K. G. Apolipoproteínas y su asociación con biomarcadores de riesgo cardiometabólico en adolescentes. **Nutricion Hospitalaria**, v. 32, n. 6, p. 2674–2683, 2015.
- ALVES, A.; MARQUES, I. R. Fatores relacionados ao risco de doença arterial coronariana entre estudantes de enfermagem. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 62, n. 6, p. 883–888, 2009.
- ALVIM, R. D. O. *et al.* Rigidez Arterial : Aspectos Fisiopatológicos e Genéticos. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 30, n. 5, p. 433–441, 2017.
- ANDERSSON, C.; VASAN, R. S. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. **Nature Reviews Cardiology**, v. 15, n. 4, p. 230–240, 2018.
- APPELMAN, Y. *et al.* Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. **Atherosclerosis**, v. 241, n. 1, p. 211–218, jul. 2015.
- BAIROVA, T. A. *et al.* Association of Apolipoprotein A1 Gene Polymorphisms with Serum Lipid Spectrum in Adolescents in East Siberia. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**, v. 160, n. 2, p. 267–270, 2015.
- BAPTISTA, E. A.; QUEIROZ, B. L.; RIGOTTI, J. I. R. Decomposition of mortality rates from cardiovascular disease in the adult population: A study for Brazilian micro-regions between 1996 and 2015. **Revista Brasileira de Estudos de Populacao**, v. 35, n. 2, 2018.
- BARBALHO, S. M. *et al.* Metabolic syndrome, atherosclerosis and inflammation: An inseparable triad? **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 14, n. 4, p. 319–327, 2015.
- BARTER, P. J. *et al.* Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: Report of the thirty-person/ten-country panel. **Journal of Internal Medicine**, v. 259, n. 3, p. 247–258, 2006.
- BENJAMIN, E. J. *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**, v. 135, n. 10, 7 mar. 2017.
- BIBBINS-DOMINGO, K. *et al.* Racial Differences in Incident Heart Failure among Young

Adults. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 12, p. 1179–1190, 19 mar. 2009.

BODDE, M. C. *et al.* Apolipoproteins A1, B, and apoB/apoA1 ratio are associated with first ST-segment elevation myocardial infarction but not with recurrent events during long-term follow-up. **Clinical Research in Cardiology**, v. 108, n. 5, p. 520–538, 8 maio 2019.

BORGIO, M. V. *et al.* Prevalência de fatores de risco cardiovascular na população de Vitória segundo dados do VIGITEL e da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, 25 abr. 2019.

BRASIL. Revisão ética na pesquisa em ciências humanas e sociais. **Educação & Sociedade**, v. 36, n. 133, p. 857–863, dez. 2012.

BRASIL, 2019. **Hipertensão é diagnosticada em 24,7% da população, segundo a pesquisa Vigitel**. BRASÍLIA, 2019.

BRITES, F. *et al.* Antioxidative activity of high-density lipoprotein (HDL): Mechanistic insights into potential clinical benefit. **BBA Clinical**, v. 8, p. 66–77, dez. 2017.

BURTIS, CARL A.; BRUNS, D. E. **Tietz fundamentos de química clínica e diagnóstico molecular**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 7. ed.

CAINZOS-ACHIRICA, M. *et al.* Epidemiology, risk factors, and opportunities for prevention of cardiovascular disease in individuals of South Asian ethnicity living in Europe. **Atherosclerosis**, v. 286, n. March, p. 105–113, 2019.

CAPINGANA, Daniel P. **Fatores de risco cardiovascular em diferentes níveis socioeconômicos de servidores públicos da universidade Agostinho Neto, Luanda, Angola**. Tese (Doutorado em Ciências Fisiológicas) - Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Espírito Santo. 2012.

CARNETHON, M. R. *et al.* Cardiovascular Health in African Americans: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, v. 136, n.21, p. 393-423, 2017.

CASILLAS-MUÑOZ, F. *et al.* APOA1 and APOB polymorphisms and apolipoprotein concentrations as biomarkers of risk in acute coronary syndrome: Relationship with lipid-lowering therapy effectiveness. **Medicina Clínica**, v. 151, n. 1, p. 1–7, 2018.

CAVALLI, S. A. *et al.* Apolipoprotein B gene polymorphisms: Prevalence and impact on serum lipid concentrations in hypercholesterolemic individuals from Brazil. **Clinica Chimica Acta**, v. 302, n. 1–2, p. 189–203, 2000.

CERIELLO, A.; MOTZ, E. Is Oxidative Stress the Pathogenic Mechanism Underlying Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Disease? The Common Soil Hypothesis Revisited. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 24, n. 5, p. 816–823, maio 2004.

CHANG, C.-T. *et al.* PON-1 carbamylation is enhanced in HDL of uremia patients. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 27, n. 2, p. 542–550, abr. 2019.

CHEN, E. S. *et al.* Apolipoprotein A1 gene polymorphisms as risk factors for hypertension

and obesity. **Clinical and Experimental Medicine**, v. 9, n. 4, p. 319–325, 2009.

CHEN, X. *et al.* Relationship Between High Density Lipoprotein Antioxidant Activity and Carotid Arterial Intima-Media Thickness in Patients with Essential Hypertension. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 32, n. 1, p. 13–20, 10 fev. 2010.

CHEN, Y. *et al.* Association between Apolipoprotein B XbaI Polymorphism and Coronary Heart Disease in Han Chinese Population: A Meta-Analysis. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 20, n. 6, p. 304–311, 2016.

CHHABRA, S. *et al.* APOA1-75 G to A Substitution Associated with Severe Forms of CAD, Lower Levels of HDL and apoA-I among Northern Indians. **Disease Markers**, v. 21, n. 4, p. 169–174, 2005.

COBAN, N. *et al.* Gender-specific associations of the APOA1 –75G>A polymorphism with several metabolic syndrome components in Turkish adults. **Clinica Chimica Acta**, v. 431, p. 244–249, abr. 2014.

DE LUIS, D. A. *et al.* Role of rs670 variant of APOA1 gene on lipid profile, insulin resistance and adipokine levels in obese subjects after weight loss with a dietary intervention. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 142, p. 139–145, 2018.

DE OLIVEIRA, L. B. *et al.* Prevalência de dislipidemias e fatores de risco associados. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 5, n. 4, p. 320, 3 out. 2017.

DE SOUSA, E. L. H. *et al.* Comparison of early cardiovascular risk among Brazilian and African university students. **Clinical Biochemistry**, v. 75, p. 7–14, 2020.

DOS SANTOS, M. G. *et al.* Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 90, n. 4, p. 301–308, 2008.

ENKHMAA, B. *et al.* Usefulness of Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I Ratio to Predict Coronary Artery Disease Independent of the Metabolic Syndrome in African Americans. **The American Journal of Cardiology**, v. 106, n. 9, p. 1264–1269, nov. 2010.

EXERCISE, R. P.; LATERZA, M. C.; AMARO, G. Exercício Físico Regular e Controle Autonômico na Hipertensão Arterial. **American Journal Of Physiology**, v. 21, n. 5, p. 320–328, 2008.

FALUDI, A. *et al.* Atualização Da Diretriz Brasileira De Dislipidemias E Prevenção Da Aterosclerose - 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 1, 2017.

FARIA-NETO, J. R. *et al.* ERICA: Prevalence of dyslipidemia in Brazilian adolescents. **Revista de Saude Publica**, v. 50, n. supl 1, p. 1s-10s, 2016.

FERREIRA, L. T. *et al.* Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 36, n. 3, p. 182–188, 2011.

FONSECA, F.; IZAR, M. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease Across Countries and Ethnicities. **Clinics**, v. 71, n. 4, p. 235–242, 15 abr. 2016.

FRANK, P. G.; MARCEL, Y. L. Apolipoprotein A-I: structure – function relationships. **Journal of Lipid Research**, v. 41, p. 853–872, 2000.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical chemistry**, v. 18, n. 6, p. 499–502, jun. 1972.

FRONTINI, M. G. *et al.* Utility of Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Versus Other Lipoprotein Measures in Detecting Subclinical Atherosclerosis in Young Adults (The Bogalusa Heart Study). **American Journal of Cardiology**, v. 100, n. 1, p. 64–68, 2007.

GARASTO, S. *et al.* The Study of APOA1, APOC3 and APOA4 Variability in Healthy Ageing People Reveals Another Paradox in the Oldest Old Subjects. **Annals of Human Genetics**, v. 67, n. 1, p. 54–62, jan. 2003.

GARCIA, C. *et al.* Acute coronary syndrome remodels the antiplatelet aggregation properties of HDL particle subclasses. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 16, n. 5, p. 933–945, 18 maio 2018.

GAZZOLA, K.; REESKAMP, L.; VAN DEN BORN, B. J. Ethnicity, lipids and cardiovascular disease. **Current Opinion in Lipidology**, v. 28, n. 3, p. 225–230, 2017.

GERDTS, E.; REGITZ-ZAGROSEK, V. Sex differences in cardiometabolic disorders. **Nature Medicine**, v. 25, n. 11, p. 1657–1666, 2019.

GOMES, F. *et al.* Obesidade e doença arterial coronariana: papel da inflamação vascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 2, p. 273–279, fev. 2010.

HALLIWELL, B. Lipid peroxidation, antioxidants and cardiovascular disease: how should we move forward? **Cardiovascular Research**, v. 47, n. 3, p. 410–418, 18 ago. 2000.

HAMID, S.; GROOT, W.; PAVLOVA, M. Trends in cardiovascular diseases and associated risks in sub-Saharan Africa: a review of the evidence for Ghana, Nigeria, South Africa, Sudan and Tanzania. **Ageing Male**, v. 22, n. 3, p. 169–176, 2019.

HAMREFORS, V. Common genetic risk factors for coronary artery disease: new opportunities for prevention? **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 37, n. 3, p. 243–254, 2017.

HEFFERNAN, K. S. *et al.* Racial differences in central blood pressure and vascular function in young men. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 295, n. 6, p. H2380–H2387, dez. 2008.

HEIKKILÄ, K. *et al.* Physical activity and peripheral artery disease: Two prospective cohort studies and a systematic review. **Atherosclerosis**, v. 286, n. March, p. 114–120, 2019.

HSU, L. C.; HSU, L. S.; LEE, T. H. Association of apolipoprotein A1 and A5 polymorphisms with stroke subtypes in Han Chinese people in Taiwan. **Gene**, v. 684, n. March 2018, p. 76–81, 2019.

- HUANG, W. *et al.* Correlation of apolipoprotein AI, apolipoprotein B and their ratio with the severity of cerebral white matter lesions. **Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University**, v. 38, n. 8, p. 992–996, 30 jul. 2018.
- IZAOLA, O. *et al.* Association of rs670 variant of APOA1 gene with lipid profile and insulin resistance after 9 months of a high protein/low carbohydrate vs a standard hypocaloric diet. **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 4, p. 5–10, abr. 2019.
- KAPTOGE, S. *et al.* C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: An individual participant meta-analysis. **The Lancet**, v. 375, n. 9709, p. 132–140, 2010.
- KARJALAINEN, J.-P. *et al.* The effect of apolipoprotein E polymorphism on serum metabolome – a population-based 10-year follow-up study. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 458, 24 dez. 2019.
- KEATES, A. K. *et al.* Cardiovascular disease in Africa: Epidemiological profile and challenges. **Nature Reviews Cardiology**, v. 14, n. 5, p. 273–293, 2017.
- KNIGHT, M. L. The Application of High-Sensitivity C-reactive Protein in Clinical Practice: A 2015 Update. **U.S. Pharmacist**, v. 40, n. 2, p. 50–53, 2015.
- KOWALSKA, K.; SOCHA, E.; MILNEROWICZ, H. Review: The role of paraoxonase in cardiovascular diseases. **Annals of Clinical and Laboratory Science**, v. 45, n. 2, p. 226–233, 2015.
- KULLER, L. H. Ethnic differences in atherosclerosis, cardiovascular disease and lipid metabolism. **Current Opinion in Lipidology**, v. 15, n. 2, p. 109–113, 2004.
- KUMAR, VINAY; ABBAS, ABUL K.; ASTER, J. C. **Robbins patologia básica**. 9º ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.
- LAZZARETTI, R. K. *et al.* Genetic markers associated to dyslipidemia in HIV-infected individuals on HAART. **The Scientific World Journal**, v. 2013, 2013.
- LEITE JÚNIOR, Antônio C. de A. **Avaliação de aspectos funcionais da lipoproteína de alta densidade (HDL) e suas subfrações em pacientes com doença arterial coronária**. Tese (Doutorado em Análises Clínicas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo. 2015.
- LIAO, B. H. *et al.* Effect of apolipoprotein A1 genetic polymorphisms on lipid profiles and the risk of coronary artery disease. **Diagnostic Pathology**, v. 10, n. 1, p. 1–5, 2015.
- LIBBY, P. *et al.* Atherosclerosis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 5, n. 1, p. 1–18, 2019.
- LIMA, É. S.; ABDALLA, D. S. P. Peroxidação lipídica: Mecanismos e avaliação em amostras biológicas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 37, n. 3, p. 293–303, 2001.

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.

LLOYD-JONES, D. M. *et al.* Parental Cardiovascular Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease in Middle-aged Adults. **JAMA**, v. 291, n. 18, p. 2204, 12 maio 2004.

LOTUFO, P. A.; BENSENOR, I. J. M. Raca e mortalidade cerebrovascular no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 6, p. 1201–1204, dez. 2013.

LYRA, R. *et al.* Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016. **Sociedade Brasileira de Diabetes**, v. 5, p. 3-294, 2016.

MACEDO, J. L. *et al.* Perfil epidemiológico do diabetes mellitus na região nordeste do Brasil. **Research, Society and Development**, v. 8, n. 3, p. 2883826, 1 jan. 2019.

MALACHIAS, M. *et al.* 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 - Concept, Epidemiology and Primary Prevention. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, p. 83, 2016.

MALTA, D. C. *et al.* Prevalence of arterial hypertension according to different diagnostic criteria, National Health Survey. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, n. Suppl 1, 2018.

MANSUR, A. DE P.; FAVARATO, D. Trends in mortality rate from cardiovascular disease in Brazil, 1980-2012. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 1, p. 20–25, 2016.

MARTINEZ, P. F. *et al.* Biomarkers in acute myocardial infarction diagnosis and prognosis. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, n. 1, p. 40–41, 2019.

MCENIERY, C. M. *et al.* An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow-up from the caerphilly prospective study. **Hypertension**, v. 56, n. 1, p. 36–43, 2010.

MCLELLAN, K. C. P. *et al.* Diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. **Revista de Nutrição**, v. 20, n. 5, p. 515–524, 2007.

MCQUEEN, M. J. *et al.* Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. **The Lancet**, v. 372, n. 9634, p. 224–233, 2008.

MENESES, Richard R. C. **Análise do tamanho e capacidade antioxidante da lipoproteína HDL em indivíduos com normo ou hipoalfalipoproteinemia**. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Enfermagem e Odontologia. Universidade Federal Do Ceará. 2019.

MESHKINI, M. *et al.* Ethnic Variation in Lipid Profile and Its Associations with Body Composition and Diet: Differences Between Iranians, Indians and Caucasians Living in Australia. **Journal of Immigrant and Minority Health**, v. 19, n. 1, p. 67–73, 2017.

MESQUITA, E. T. *et al.* Biomarkers in Cardiology - Part 1 - In Heart Failure and Specific Cardiomyopathies. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 103, n. 6, p. 451–459, 2014.

MIRANDA, J. J. *et al.* Understanding the rise of cardiometabolic diseases in low- and middle-income countries. **Nature Medicine**, v. 25, n. 11, p. 1667–1679, 2019.

MOORADIAN, A. D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 5, n. 3, p. 150–159, mar. 2009.

MORAN, A. E. *et al.* Regions , 1980 to 2010 The Global Burden of Disease 2010 Study. **Circulation**, v. 129, n. 14, p. 1483–1492, 2014.

MOZAFFARIAN, D. *et al.* Heart disease and stroke statistics-2015 update : A report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 131, n. 4, p. 29-39, 2015.

MUDIE, K. *et al.* Non-communicable diseases in sub-Saharan Africa: a scoping review of large cohort studies. **Journal of global health**, v. 9, n. 2, p. 020409, 2019.

MUSUNURU, K.; KATHIRESAN, S. Surprises from Genetic Analyses of Lipid Risk Factors for Atherosclerosis. **Circulation Research**, v. 118, n. 4, p. 579–585, 2016.

NICHOLS, M. *et al.* Cardiovascular disease in Europe 2014: Epidemiological update. **European Heart Journal**, v. 35, n. 42, p. 2950–2959, 2014.

NIU, C. *et al.* Associations of the APOB rs693 and rs17240441 polymorphisms with plasma APOB and lipid levels: A meta-analysis. **Lipids in Health and Disease**, v. 16, n. 1, p. 1–20, 2017.

OLIVEIRA, J. E. P. DE; JÚNIOR, R. M. M.; VENCIO, S. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. **Sociedade Brasileira de Diabetes**, v. 1, p. 3-383, 2018.

OZKOR, M. A. *et al.* Differences in Vascular Nitric Oxide and Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor Bioavailability in Blacks and Whites. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 34, n. 6, p. 1320–1327, jun. 2014.

PINCHUK, I.; LICHTENBERG, D. Analysis of the kinetics of lipid peroxidation in terms of characteristic time-points. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 178, p. 63–76, fev. 2014.

PRÉCOMA, D. B. *et al.* Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2019.

QIN, G. *et al.* The value of the apoB/apoAI ratio and the non-HDL-C/HDL-C ratio in predicting carotid atherosclerosis among Chinese individuals with metabolic syndrome: A cross-sectional study. **Lipids in Health and Disease**, v. 14, n. 1, p. 1–8, 2015.

QUINTANA-VILLAMANDOS, B. *et al.* Plasma protein thiolation index (PTI) as a potential biomarker for left ventricular hypertrophy in humans. **Plos One**, v. 14, n. 5, p. e0216359, 8 maio 2019.

RA, J. S.; KIM, H. S.; JEONG, Y.-H. Associated Factors of Ischemic Heart Disease Identified

- Among Post-Menopausal Women. **Osong Public Health and Research Perspectives**, v. 10, n. 2, p. 56–63, 30 abr. 2019.
- RATHER, R. A.; DHAWAN, V. Genetic markers: Potential candidates for cardiovascular disease. **International Journal of Cardiology**, v. 220, p. 914–923, 2016.
- REIS, J. S. *et al.* Estresse oxidativo: revisão da sinalização metabólica no diabetes tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 7, p. 1096–1105, out. 2008.
- SABINO, A. P. *et al.* ApoB/ApoA-I ratio in young patients with ischemic cerebral stroke or peripheral arterial disease. **Translational Research**, v. 152, n. 3, p. 113–118, 2008.
- SALAZAR, J. *et al.* C-Reactive Protein: Clinical and Epidemiological Perspectives. **Cardiology Research and Practice**, v. 2014, p. 1–10, 2014.
- SANTOS, C. D. S.; ISIDORO, L. C. D. R.; CRUZ, G. E. C. P. Risk factors for coronary artery disease in young people : integrative review of brazilian. **Revista de enfermagem do centro oeste mineiro**, v. 2, n. 2, p. 264–278, 2010.
- SANTOS, W. B. *et al.* Proteína-C-reativa e doença cardiovascular. As bases da evidência científica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 80, n. 4, p. 452–456, 2003.
- SANZ, J.; FAYAD, Z. A. Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease. **Nature**, v. 451, n. 7181, p. 953–957, 2008.
- SAVONITTO, S.; FERRI, L. A.; COLOMBO, D. Perimenopause vasomotor symptoms, coronary atherosclerosis and risk of myocardial infarction during menopause: the cardiologist's perspective. **Menopausal Review**, v. 17, n. 2, p. 53–56, 2018.
- SCHERRER, D. Z. *et al.* p.Q192R SNP of PON1 seems not to be Associated with Carotid Atherosclerosis Risk Factors in na Asymptomatic and Normolipidemic Brazilian Population Sample. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 105, n. 1, p. 45-52, 2015.
- SENTÍ, M. *et al.* Antioxidant Paraoxonase 1 Activity in the Metabolic Syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 11, p. 5422–5426, 1 nov. 2003.
- SHRIVASTAVA, A. K. *et al.* C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. **The Egyptian Heart Journal**, v. 67, n. 2, p. 89–97, jun. 2015.
- SHUNMOOGAM, N.; NAIDOO, P.; CHILTON, R. Paraoxonase (PON)-1: A brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance. **Vascular Health and Risk Management**, v. 14, p. 137–143, 2018.
- SILVA, D.; PAIS DE LACERDA, A. Proteína C reativa de alta sensibilidade como biomarcador de risco na doença coronária. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 31, n. 11, p. 733–745, nov. 2012.
- SLIWA, K. *et al.* Different lipid profiles according to ethnicity in the Heart of Soweto study cohort of de novo presentations of heart disease. **Cardiovascular Journal of Africa**, v. 23, n.

7, p. 389–395, 2012.

SMACH, M. A. *et al.* Polymorphism in apoA1 Influences High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels but Is Not a Major Risk Factor of Alzheimer's Disease. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra**, v. 1, n. 1, p. 249–257, 2011.

SNIDERMAN, A. D. *et al.* Age and cardiovascular risk attributable to apolipoprotein b, low-density lipoprotein cholesterol or non-high-density lipoprotein cholesterol. **Journal of the American Heart Association**, v. 5, n. 10, p. 7–9, 2016.

SOLHPOUR, A. *et al.* Levels of lipids and apolipoproteins in three cultures. **Atherosclerosis**, v. 207, n. 1, p. 200–207, 2009.

SORAN, H.; SCHOFIELD, J. D.; DURRINGTON, P. N. Antioxidant properties of HDL. **Frontiers in Pharmacology**, v. 6, 16 out. 2015.

SOUSA, JOSÉ ROBSON; RIBEIRO, J. K. C. A Aterosclerose, suas Causas e a Importância da Adiponectina. **Revista Saúde e Desenvolvimento Humano**, v. 7, n. 3, p. 49–55, 2019.

SOUZA, F. R. DE *et al.* Diminished cholesterol efflux mediated by HDL and coronary artery disease in young male anabolic androgenic steroid users. **Atherosclerosis**, v. 283, p. 100–105, abr. 2019.

SPENCE, J. D.; PILOTE, L. Importance of sex and gender in atherosclerosis and cardiovascular disease. **Atherosclerosis**, v. 241, n. 1, p. 208–210, 2015.

TAMBURUS, N. Y. *et al.* Apolipoprotein B and angiotensin-converting enzyme polymorphisms and aerobic interval training: Randomized controlled trial in coronary artery disease patients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 51, n. 8, p. 1–11, 2018.

TEIXEIRA, B. C. *et al.* Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 13, n. 2, p. 108–115, 2014.

THOMPSON, A.; DANESH, J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: A literature-based meta-analysis of prospective studies. **Journal of Internal Medicine**, v. 259, n. 5, p. 481–492, 2006.

TIBAUT, M. *et al.* Markers of Atherosclerosis: Part 1 – Serological Markers. **Heart Lung and Circulation**, v. 28, n. 5, p. 667–677, 2019a.

TIBAUT, M. *et al.* Markers of Atherosclerosis: Part 2 – Genetic and Imaging Markers. **Heart Lung and Circulation**, v. 28, n. 5, p. 678–689, 2019b.

TRCHETTO-ZOLET, A. C. *et al.* **Marcadores Moleculares na Era Genômica: Metodologias e Aplicações**. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, 2017.

VEKIC, J. *et al.* Association of oxidative stress and PON1 with LDL and HDL particle size in middle-aged subjects. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 37, n. 9, p. 715–723, set. 2007.

VOLP, A. C. P. *et al.* Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 52, n. 3, p. 537–549, 2008.

WALLDIUS, G.; JUNGNER, I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. **Journal of Internal Medicine**, v. 255, n. 2, p. 188–205, fev. 2004.

WEKESAH, F. M. *et al.* Understanding of and perceptions towards cardiovascular diseases and their risk factors: A qualitative study among residents of urban informal settings in Nairobi. **BMJ Open**, v. 9, n. 6, 2019.

WHO. **World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals**. Geneva: World Health Organization, 2018.

WINHAM, S. J.; DE ANDRADE, M.; MILLER, V. M. Genetics of cardiovascular disease: Importance of sex and ethnicity. **Atherosclerosis**, v. 241, n. 1, p. 219–228, jul. 2015.

WOUDBERG, N. J. *et al.* Association between ethnicity and obesity with high-density lipoprotein (HDL) function and subclass distribution. **Lipids in Health and Disease**, v. 15, n. 1, p. 92, 11 dez. 2016.

YOSHIDA, H.; KISUGI, R. Mechanisms of LDL oxidation. **Clinica Chimica Acta**, v. 411, n. 23–24, p. 1875–1882, 2010.

ZHANG, Y. *et al.* Carotid-femoral pulse wave velocity in the elderly. **Journal of Hypertension**, v. 32, n. 8, p. 1572–1576, 2014.

ZHAO, Y. *et al.* Association between PON1 activity and coronary heart disease risk: A meta-analysis based on 43 studies. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 105, n. 1, p. 141–148, jan. 2012.

ZIOUZENKOVA, O. *et al.* Copper Can Promote Oxidation of LDL by Markedly Different Mechanisms. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 24, n. 4, p. 607–623, mar. 1998.

APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Pesquisa: Diagnóstico do Risco de função cardiovascular em estudantes universitários dos países lusófonos no Brasil.

Pesquisadora: Ederson Laurindo Holanda de Sousa Formulário N° _____

Data: ____/____/____

Local:

Curso:

1. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: _____

Endereço: _____

Tel (fixo): _____ Tel (cel): _____

Email: _____

2. DADOS SÓCIODEMOGRÁFICOS:

2.1 Em que país você nasceu?

[1] Brasil ()

[5] Moçambique ()

[2] Angola ()

[6] São Tomé e Príncipe ()

[3] Cabo Verde ()

[7] Timor-Leste ()

[4] Guiné-Bissau ()

2.2 Qual o seu gênero? [1] Feminino () [2] Masculino ()

2.3 Cor (auto referida): [1] Branca () [2] Negra () [3] Amarela ()

[4] Parda ()

2.4 Qual o seu estado civil?

[1] Solteiro (a) com parceria eventual ()

[4] Viúvo (a) ()

[2] Solteiro (a) com parceria fixa ()

[5] Divorciado (a) ()

[3] Casado (a) ou em união consensual ()

2.5 Com quem mora:

[1] Pais () [2] Familiares () [3] Amigos () [4] Companheiro (a) () [5] Sozinho (a) ()

[6] Outros. Especificar _____

2.6 Situação laboral:

[1] Apenas estuda () [2] Estuda e trabalha formalmente ()
 [3] Estuda e trabalha informalmente () [4] Bolsista () [5] Outros _____

2.8 Qual a sua renda mensal, em reais, incluindo, se for o caso, os auxílios recebidos da UNILAB? _____

3. HISTÓRIA DE DOENÇAS:

3.1. História familiar das seguintes doenças:

3.1.1 Não () **3.1.2** Sim (). Quais?

3.1.2.1 HAS [0] não () [1] pais/irmãos () [2] tios, avós, primos () [3] outros familiares ()

[4] não sabe informar ()

3.1.2.2 DM [0] () não [1] () pais/irmãos [2] () tios, avós, primos [3] () outros familiares

[4] () não sabe informar

3.1.2.3 IAM [0] () não [1] () pais/irmãos [2] () tios, avós, primos [3] () outros familiares

[4] () não sabe informar

3.1.2.4 AVE [0] () não [1] () pais/irmãos [2] () tios, avós, primos [3] () outros familiares

[4] () não sabe informar

3.1.2.5. Cardiopatia [0] () não [1] () pais/irmãos [2] () tios, avós, primos [3] () outros familiares [4] () não sabe informar

3.1.2.6 Alteração de colesterol e/ou triglicerídeos [0] () não [1] () pais/irmãos [2] () tios, avós, primos [3] () outros familiares [4] () não sabe informar

3.2 História progressiva de doença:

3.2.1 Não () **3.2.2** Sim (). Quais?

3.2.2.1 HAS [1] sim () [2] não () [3] não sabe ()

3.2.2.2 DM [1] sim () [2] não () [3] não sabe ()

3.2.2.3 IAM [1] sim () [2] não () [3] não sabe ()

3.2.2.4 AVE [1] sim () [2] não () [3] não sabe ()

3.2.2.5 Cardiopatia [1] sim () [2] não () [3] não sabe ()

3.2.2.6. Alteração de colesterol e/ou triglicerídeos [1] sim () [2] não () [3] não sabe ()

3.3 Toma medicações?

[1] Sim () [2] Não ()

3.3.1 Se sim, qual (is)?

Categoria: [1] Antinflamatórios () [2] Analgésicos ()
 [3] Anti-hipertensivos () [4] Anticoagulantes ()
 [5] Hipoglicemiantes () [6] Outros.

Especificar _____

Frequência: [1] Diariamente () [2] Semanalmente ()
 [3] Esporadicamente () [4] Outros.

Especificar _____

4. AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES:**4.1 Você sabe quais são os fatores de risco para as doenças cardiovasculares?**

[1] sim () [2] não ()

4.1.1 Se sim, quais? [1] tabagismo () [5] hipertensão arterial ()
 [2] etilismo () [6] diabetes ()
 [3] sedentarismo () [7] história familiar ()
 [4] obesidade () [8] dislipidemias ()
 [9] outro(s) () Especificar _____

4.2. Tabagismo: () 1 sim () 2 não. Se sim: **4.2.1 Com que idade iniciou?** _____**4.2.3 Quantos cigarros por dia?**

4.3 Etilismo: () 1 sim () 2 não. Se sim: **4.3.1 Com que idade iniciou?** _____

4.3.2 Quantas vezes na semana? [1] () 1 [2] () 2 [3] () 3 [4] ()
 mais de 3

4.4 ATIVIDADE FÍSICA HABITUAL

4.4.1 Qual a sua ocupação principal? _____

4.4.2 No trabalho, eu fico sentado:

[1] Nunca () [2] Raramente () [3] Às vezes() [4]
Frequentemente () [5] Sempre ()

4.4.3 No trabalho, eu fico em pé:

[1] Nunca () [2] Raramente () [3] Às vezes() [4]
Frequentemente () [5] Sempre ()

4.4.4 No trabalho, eu ando:

[1] Nunca () [2] Raramente () [3] Às vezes() [4]
Frequentemente () [5] Sempre ()

4.4.5 No trabalho, eu levanto objetos pesados:

[1] Nunca () [2] Raramente () [3] Às vezes() [4]
Frequentemente () [5] Sempre ()

4.4.6 Depois do trabalho, eu me sinto cansado:

[1] Muito frequentemente () [2] Frequentemente() [3] Às vezes () [4]
Raramente () [5] Nunca ()

4.4.7 No trabalho, eu suo:

[1] Muito frequentemente () [2] Frequentemente() [3] Às vezes () [4]
Raramente () [5] Nunca ()

4.4.8 Em comparação com o trabalho de outras pessoas da minha idade, o meu trabalho é fisicamente:

[1] Muito mais pesado () [2] Mais pesado() [3] Iguamente
pesado () [4] Mais leve () [5] Muito mais leve ()

4.4.9 Você pratica exercício físico? [1] Sim () [2] Não ()

4.4.9.1 Se sim: Qual exercício você pratica mais frequentemente? _____

4.4.9.2 Quantas horas por semana você pratica este exercício? _____

4.4.9.3 Quantos meses por ano? _____

4.4.9.4 Se você pratica um segundo exercício físico: Qual exercício? _____

4.4.9.5 Quantas horas por semana você pratica este exercício? _____

4.4.9.6 Quantos meses por ano? _____

4.4.10 Em comparação com outras pessoas da minha idade, minha atividade física durante os momentos de lazer é:

[1] Muito maior () [2] Maior() [3] Igual() [4]
Menor () [5] Muito menor ()

4.4.11 Durante os momentos de lazer, eu suo:

[1] Muito frequentemente () [2] Frequentemente() [3] Às vezes () [4]
Raramente () [5] Nunca ()

4.4.12 Durante os momentos de lazer, eu pratico exercícios físicos:

[1] Nunca () [2] Raramente () [3] Às vezes () [4]
Frequentemente () [5] Sempre ()

4.4.13 Durante os momentos de lazer, eu assisto à televisão:

[1] Nunca () [2] Raramente () [3] Às vezes () [4]
Frequentemente () [5] Sempre ()

4.4.14 Durante os momentos de lazer, eu ando:

[1] Nunca () [2] Raramente () [3] Às vezes () [4]
Frequentemente () [5] Sempre ()

4.4.15 Durante os momentos de lazer, eu ando de bicicleta:

[1] Nunca () [2] Raramente () [3] Às vezes () [4]
Frequentemente () [5] Sempre () [6] Muito frequentemente ()

4.4.16 Quantos minutos você caminha e/ou anda de bicicleta por dia para ir ou voltar do trabalho, escola e shopping? _____

Medição de Peso e Altura

4.5. Medidas antropométricas:

Peso: _____ Estatura: _____ Cintura: _____ IMC: _____

Classificação do IMC: 1. Baixo peso () 2. Normal ()
3. Sobrepeso () 4. Obesidade ()

4.6. Pressão arterial: Braço: _____ Manguito: _____

OBS.: Verificação da pressão arterial no membro direito, de acordo com as recomendações (DIRETRIZES, 2010).

4.6.1 Medidas da pressão arterial: 1ª PAS _____ PAD _____
2ª PAS _____ PAD _____
3ª PAS _____ PAD _____

4.6.2 Média das duas últimas verificações: PAS _____ PAD _____

4.6.3 Classificação PAS: 1. Ótima () 5. Hipertensão Estágio 2 ()
2. Normal () 6. Hipertensão Estágio 3 ()
3. Limítrofe () 7. Hipertensão Isolada ()
4. Hipertensão Estágio 1 ()

4.6.4 Classificação PAD: 1. Ótima () 5. Hipertensão Estágio 2 ()
2. Normal () 6. Hipertensão Estágio 3 ()

3. Limítrofe () 7. Hipertensão Isolada ()
4. Hipertensão Estágio 1 ()

4.6.5 Classificação PA:

1. Ótima () 5. Hipertensão Estágio 2 ()
2. Normal () 6. Hipertensão Estágio 3 ()
3. Limítrofe () 7. Hipertensão Isolada ()
4. Hipertensão Estágio 1 ()

4.7. Glicemia em jejum:

- Valor: _____ 1. () < 100 mg/dl 2. () ≥ 100 e < 126 mg/dl
3. () ≥ 126 mg/dl

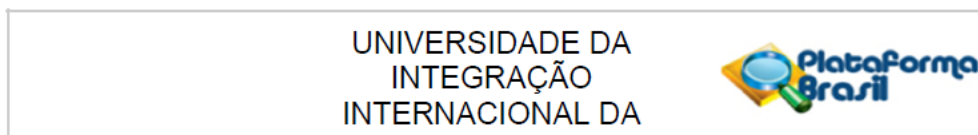
4.8. Colesterol total:

- Valor: _____ 1. () < 200 mg/dl 2. () 200 - 239 mg/dl
3. () ≥ 240 mg/dl

4.9. Triglicerídeo:

- Valor: _____ 1. () < 150 mg/dl 2. () 150 - 200 mg/dl
3. () 200 - 499 mg/dl 4. () ≥ 500 mg/dl

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DIAGNÓSTICO DE ENFERMAGEM RISCO DE FUNÇÃO CARDIOVASCULAR PREJUDICADA EM ESTUDANTES UNIVERSITÁRIOS DOS PAÍSES LUSÓFONOS

Pesquisador: TIBELLE FREITAS MAURICIO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 62347416.1.0000.5576

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE DA INTEGRACAO INTERNACIONAL DA LUSOFONIA AFRO-

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.873.108

Apresentação do Projeto:

Aponta-se, atualmente, que as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) constituem a principal causa de morbimortalidade no mundo. No conjunto destas doenças, ganham destaque as doenças cardiovasculares (DCV). O estudo proposto tem por objetivo investigar a presença do diagnóstico de enfermagem Risco de função cardiovascular em estudantes universitários internacionais e brasileiros da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB). Trata-se de um estudo descritivo, transversal, com abordagem quantitativa. O local de coleta de dados será a UNILAB, situada apenas no estado do Ceará. A população do estudo será constituída por 2496 estudantes universitários de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, nascidos nos seguintes países: Brasil, Angola, Cabo Verde, Guiné-Bissau, Moçambique, São Tomé e Príncipe ou Timor-Leste, que estejam regularmente matriculados e ativos no Programa de Graduação da UNILAB na modalidade presencial. A amostra será estratificada, totalizando 322 acadêmicos. A coleta de dados dar-se-á por fonte primária, na qual será realizada entrevista para

Endereço: Avenida da Abolição, 3 Bairro: Centro Redenção UF: CE Município: REDENCAO Telefone: (85)3332-1381	CEP: 62.790-000 E-mail: rafaellapessoa@unilab.edu.br
---	---

ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Sou farmacêutico e estou desenvolvendo uma pesquisa que irá investigar a presença do **diagnóstico do Risco de função cardiovascular em estudantes universitários dos países lusófonos**. Assim, convido-lhe a participar desse estudo e sua participação será muito importante para a concretização do mesmo.

Preciso de sua autorização para realizar esse estudo que, inclui o preenchimento de um formulário por meio de uma entrevista, bem como a realização de alguns procedimentos: medição de peso, altura, circunferência abdominal, pressão arterial e coleta e análise de exames laboratoriais de sangue: glicemia, colesterol total, colesterol HDL, avaliação da qualidade do HDL e triglicérides. Informo que essa pesquisa poderá incorrer em riscos mínimos, a saber: dor no local da entrada da agulha para a coleta de sangue e sangramento mínimo na hora da coleta de sangue. Este possível desconforto poderá ser minimizado pelo fato do responsável pela coleta ser um profissional experiente em coleta de sangue. Também poderá haver constrangimento social ao ser questionado sobre a presença de alguma doença. No entanto, como os questionamentos são de cunho fisiológico, espera-se ser mínimo qualquer tipo de constrangimento. Além disso, a coleta será realizada em local reservado, que proporcionará o máximo possível de privacidade. Caso ocorra qualquer forma de constrangimento, sua participação na pesquisa será finalizada sem causar-lhe nenhum dano. A pesquisa não será objeto de nenhum benefício financeiro, ressarcimento ou pagamentos a(o) senhor (a).

Os benefícios esperados com o estudo serão avaliação da saúde cardiovascular, visando investigar os fatores de risco cardiovascular e, a partir desses, identificar o diagnóstico de enfermagem risco de função cardiovascular prejudicada. Isto poderá contribuir para comunidade acadêmica, pois no caso de identificação desse diagnóstico, os participantes serão encaminhados para avaliação no setor de saúde da instituição que deverão tomar as devidas providências, como: encaminhamento para serviços de saúde da região e/ou realizar ações de promoção da saúde, prevenção e controle dos fatores de risco cardiovascular.

Desde já, dou-lhe a garantia de que as informações que estou obtendo serão apenas para a realização do trabalho e asseguro-lhe a qualquer momento o acesso às informações prestadas, inclusive para resolver dúvidas que possam surgir. Além disso, o (a) senhor (a) tem o direito de aceitar ou não participar do estudo ou deixar de participar do mesmo, a qualquer momento, sem que isto lhe traga qualquer prejuízo para sua atividade como aluno na instituição.

Também informo que os dados serão transformados na Tese de Conclusão do Doutorado em Biotecnologia, promovido pela Universidade Federal do Ceará - UFC. A pesquisa foi apreciada pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) que fica situado à Avenida da Abolição, nº 3. Bairro: Centro. Cidade: Redenção – CE, Telefone: (85) 3332-1414. Os dados do estudo serão ainda divulgados em eventos científicos e produção de artigos científicos. Sua identidade será mantida em sigilo. Caso precise entrar em contato comigo, estes são meus dados: Nome: Ederson Laurindo Holanda de Sousa. E-mail: ederson.laurindo@hotmail.com. Telefone: (85) 99961-5860.

ASSINATURA DA PESQUISADORA

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Tendo sido satisfatoriamente informado (a) sobre a pesquisa: “**Diagnóstico do Risco de função cardiovascular em estudantes universitários dos países lusófonos**”, realizada pelo farmacêutico Ederson Laurindo Holanda de Sousa, concordo voluntariamente em participar da mesma.

Estou ciente de que: receberei uma via do TCLE, minha identidade será mantida em sigilo, poderei desistir em qualquer etapa do estudo sem que me gere nenhum prejuízo e o pesquisador estará disponível para responder a quaisquer perguntas.

_____, _____ de _____ de 2017.

ASSINATURA DO SUJEITO PESQUISADO

ASSINATURA DE QUEM OBTVEVE O TERMO DE CONSENTIMENTO

ANEXO C – PRIMEIRO ARTIGO PUBLICADO DESTE PROJETO DE PESQUISA

Clinical Biochemistry 75 (2020) 7–14



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Biochemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinbiochem

Comparison of early cardiovascular risk among Brazilian and African university students



Ederson Laurindo Holanda de Sousa^{a,*}, Jânio Emanuel Andrade Cavalcante^a,
 Daniel Freire de Sousa^b, Jamile Magalhães Ferreira^b, Richard Rarison Cavalcante Meneses^a,
 Duaran Lopes Sousa^a, Allyson Jordan Xavier da Silva^a,
 Raimundo Rigoberto Barbosa Xavier Filho^a, Elias da Silva dos Santos^a, Alexandre Havt^c,
 Nagila Raquel Teixeira Damasceno^d, Tiago Lima Sampaio^{a,*}, Maria Goretti Rodrigues Queiroz^a

^a Department of Clinical and Toxicological Analysis, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil

^b University of International Integration of Afro-Brazilian Lusophony, Brazil

^c Department of Physiology and Pharmacology, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil

^d Department of Nutrition, Faculty of Public Health, University of São Paulo, Brazil

ARTICLE INFO

ABSTRACT