

Marina Augusta Arsénio Cardoso

**Relação entre as Apolipoproteínas (a) e A e Doença
Cardiovascular**

Universidade Fernando Pessoa
Porto, 2011

Marina Augusta Arsénio Cardoso

**Relação entre as Apolipoproteínas (a) e A e Doença
Cardiovascular**

Universidade Fernando Pessoa
Porto, 2011

Marina Augusta Arsénio Cardoso

**Relação entre as Apolipoproteínas (a) e A e Doença
Cardiovascular**

Assinatura do aluno

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Resumo

As doenças cardiovasculares (DCV) por serem responsáveis pela maior taxa de morbidade e mortalidade na maioria dos países, têm sido alvo de vários estudos. As DCVs devem-se ao espessamento das paredes dos vasos sanguíneos, resultante da deposição lipídica, dando origem à aterosclerose. Factores genéticos e ambientais estão envolvidos no seu aparecimento e na sua progressão.

A intervenção farmacêutica é fundamental na prevenção e no acompanhamento das DCVs.

As apolipoproteínas (apo) têm vindo a ser consideradas indicadores eficazes na previsão de DCV, nomeadamente a razão apo B/apo A-I que reflecte o número de partículas aterogénicas.

Mais ainda, a apo (a) é estruturalmente homóloga do plasminogénio, sendo considerada aterogénica.

As apo A-I e apo A-II constituem as mais importantes apos presentes na estrutura do colesterol de lipoproteínas alta densidade (HDL). Embora esteja claramente demonstrada a relação inversa entre os níveis de apo A-I e o desenvolvimento de DCV, ainda não foi estabelecida a razão dessa relação.

Devido à participação da apo A-IV no transporte reverso do colesterol (TRC), esta proteína é considerada anti-aterogénica.

Quanto à apo A-V, por se correlacionar inversamente com os níveis de triglicéridos (TG), também é considerada anti-aterogénica.

Os tratamentos utilizados com o intuito de redução das dislipidemias serão discutidos.

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD), being responsible for the highest rate of morbidity and mortality in most countries, have been the target for several studies. CVDs result from the thickening of the walls of blood vessels, as a result of lipid deposition, which leads to atherosclerosis. Genetic and environmental factors are involved in its development and progression.

Pharmaceutical intervention is crucial for CVD prevention and monitorization.

Apolipoproteins (apo) have been considered effective indicators in CVD prediction, like the apo B/apo A-I ratio that is an indicator of the number of atherogenic particles present. Moreover, apo (a) is structurally homologous to plasminogen, being considered atherogenic.

Apo A-I and A-II are the most important apos present in high density cholesterol (HDL). Although it is clearly demonstrated the inverse relationship between apo A-I levels and CVD development, the reason for this was still not established.

Due to apo A-IV participation in the reverse cholesterol transport (RCT), this protein is considered anti-atherogenic.

Regarding apo A-V, since this protein is inversely related to triglycerides levels, it is also considered anti-atherogenic.

Treatments having the goal of lipid reduction in plasma will be discussed.

Abreviaturas

Ap-t – Activador do Plasminogénio Tecidual

Apo – Apolipoproteína

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CETP – Proteína de Transferência de Ésteres de Colesterol

CT – Colesterol Total

DAC – Doença Arterial Coronária

DC – Doença Coronária

DCC – Doença Cardíaca Coronária

DCV – Doença Cardiovascular

DIC – Doença Isquémica Coronária

HDL – Lipoproteína de Alta Densidade

HTA – Hipertensão Arterial

IDL – Lipoproteína de Densidade Intermédia

LCAT – Lecitina Colesterol acil-transferase

LEF – Fração Livre de Lipoproteínas

LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade

LH – Lipase Hepática

LPL – Lipoproteína Lipase

Lp (a) – Lipoproteína (a)

PCR – Proteína C Reactiva

PLTP – Proteína de Transferência de Fosfolípidos

PPAR – Receptor Activado Proliferador do Peroxissoma

RCV – Risco Cardiovascular

SCA – Síndrome Coronário Agudo

SNC – Sistema Nervoso Central

TG – Triglicéridos

TRC – Transporte Reverso do Colesterol

TRH – Terapia de Reposição Hormonal

TRL – Lipoproteínas Ricas em Triglicéridos

VLDL – Lipoproteína de Densidade Muito Baixa

WHO-IFCC – World Health Organization and International Federation Clinical Chemistry

Índice

I.INTRODUÇÃO.....	1
II.DOENÇAS CARDIOVASCULARES	2
1.Epidemiologia.....	2
2.Formação da Placa Aterosclerótica	4
3.Factores de Risco Cardiovascular.....	5
3.1.Factores de Risco Não Controláveis.....	6
3.1.1.Idade	6
3.1.2.História Familiar/Genética	6
3.1.3.Género	6
3.1.4. Níveis elevados de Lipoproteína (a)	7
3.1.5. Hiper-homocisteinémia	7
3.1.6. Níveis elevados de Proteína C-Reactiva	8
3.2.Factores de Risco Controláveis.	9
3.2.1.Níveis de Glucose aumentados	9
3.2.2.Níveis de Colesterol aumentados	9
3.2.2.1.Excesso de LDL oxidado ou modificado quimicamente	10
3.2.3. Tabagismo	10
3.2.4.Sedentarismo	11
3.2.5.Obesidade	12
3.2.6.Maus hábitos alimentares	12
3.2.7.Stress excessivo	13
3.2.8.Hipertensão Arterial	13
4.Diagnóstico.....	14
5.Prevenção.....	14
6.Intervenção Farmacêutica.....	15
III.APOLIPOPROTEÍNAS.....	16
1.Apolipoproteínas e DCV	17
1.1.Metabolismo	17
1.1.1.Apolipoproteína (a).....	17
1.1.2.Apolipoproteína A-I	18
1.1.3.Apolipoproteína A-II	20

1.1.4.Apolipoproteína A-IV	21
1.1.5.Apolipoproteína A-V	23
1.2.Apolipoproteínas (a) e A e DCV	24
1.2.1.Apolipoproteína (a).....	24
1.2.2.Apolipoproteína A-I	25
1.2.3.Apolipoproteína A-II	25
1.2.4.Apolipoproteína A-IV	26
1.2.5.Apolipoproteína A-V	27
1.2.6.Apo B/Apo A-I como indicadores de risco de DCV	28
1.3.Quantificação.....	29
1.3.1.Apolipoproteína (a).....	29
1.3.2.Apolipoproteína A-I	29
1.3.3.Apolipoproteína A-II	30
1.3.4.Apolipoproteína A-IV	30
1.3.5.Apolipoproteína A-V	30
IV.TRATAMENTO.....	31
1.Intervenções não farmacológicas.....	31
1.1.Exercício aeróbio	31
1.2.Dieta	31
1.3.Perda de peso	31
1.4.Abstinência tabágica	32
1.5.Álcool	32
2.Intervenções farmacológicas	33
2.1.Gerais.....	33
2.1.1.Estatinas.....	33
2.1.2.Niacina.....	34
2.1.3.Fibratos	34
2.1.4.Tiazolidenedionas	35
2.1.5.Glitazars.....	35
2.1.6.Inibidores CETP	36
2.1.7.Infusão de HDL reconstituído	37
2.2.Específicos.....	37
2.2.1.Estrogénios	37
2.2.2.Infusão da apolipoproteína A-I Milano	38

2.2.3.Miméticos da apolipoproteína A-I	38
2.2.4.Activadores da apolipoproteína A-I	39
V.CONCLUSÃO.....	40
VI.BIBLIOGRAFIA.....	43

I. INTRODUÇÃO

As DCVs, por serem responsáveis pela maior taxa de morbidade e mortalidade na maioria dos países, têm sido alvo de vários estudos. Têm um interesse especial por atingirem grandes massas populacionais, além de se reflectirem em elevados custos sociais e económicos, de tal forma que estas doenças se podem considerar, actualmente, como verdadeiras doenças sociais.

As DCVs devem-se essencialmente à lesão da parede dos vasos sanguíneos designada por aterosclerose. Esta é uma doença inflamatória resultante da acumulação de lípidos nas paredes arteriais, dando origem a lesões. O primeiro passo da aterosclerose é a disfunção endotelial, tendo como causas possíveis factores não controláveis como a idade, a história familiar, o género, e alterações na expressão de genes que levem a níveis de colesterol e de glucose elevados, aumento de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) oxidadas, níveis elevados de lipoproteína (a) (Lp(a)), hiper-homocisteinémia e níveis elevados de proteína C reactiva. Estão ainda envolvidas causas que podem ser controladas como o tabagismo, sedentarismo, obesidade, maus hábitos alimentares, stress excessivo e hipertensão arterial (HTA).

Os farmacêuticos portugueses, enquanto profissionais de saúde mais próximos da população, participam activamente na promoção da saúde e prevenção da doença.

O risco de DCV tem vindo a ser avaliado recorrendo à determinação dos níveis de LDL e HDL, sendo que níveis elevados do LDL e reduzidos do HDL são indicativos de risco de DCV. No entanto, em casos de existência de história familiar, os níveis de apolipoproteínas têm sido descritos como sendo úteis na previsão do risco de DCV.

II. DOENÇAS CARDIOVASCULARES

1. Epidemiologia

As DCVs são a maior causa de morte em adultos a partir da meia-idade, na maioria dos países europeus. O resultado destas DCVs é uma significativa incapacidade e diminuição de produtividade, contribuindo em grande medida para os aumentos dos custos na saúde, especialmente devido ao constante envelhecimento da população (Wood D. *et al.*, 1998).

Em Portugal, segundo o Ministério da Saúde (2006) as DCVs, nomeadamente o acidente vascular cerebral (AVC) e a doença cardíaca coronária (DCC), com o seu carácter multidimensional e as suas graves consequências para o cidadão, para a sociedade e para o sistema de saúde, determinam que sejam encaradas como um dos mais importantes problemas de saúde pública, se não o mais importante, sendo urgente reduzir a sua incidência.

As DCVs, nomeadamente o AVC, a DCC ou a doença isquémica do coração (DIC), são a principal causa de mortalidade em Portugal como se verifica em muitos países ocidentais, sendo considerada das mais elevadas da Europa e do Mundo. Estas doenças são responsáveis por perto de 50% das mortes ocorridas em 1999 (42 998 num total de 100 252 mortes), estando também entre as principais causas de morbilidade, invalidez e anos potenciais de vida perdidos na população portuguesa (Ministério da Saúde, 2006).

Com a finalidade de prevenir as DCVs, foram delineados objectivos que envolvem a redução da morbilidade e mortalidade em simultâneo com a melhoria da qualidade de vida do indivíduo. Alterações positivas no estilo de vida e a redução dos factores de risco, podem atrasar o desenvolvimento das DCVs, quer antes quer depois de suceder um evento clínico (Ministério da Saúde, 2006).

As DCVs são responsáveis por um grande consumo de recursos de cuidados de saúde disponíveis e custos crescentes. É necessário apostar na prevenção destas doenças, sendo que esta pode ser dividida em primária e secundária. A primária é a tentativa de prevenir ou retardar o aparecimento das DCVs. A prevenção secundária centra-se na

procura de terapia que reduza a repetição de um evento cardiovascular e reduza a mortalidade de pessoas com DCV (Grundy S.M. *et al.*, 1998).

HTA insuficientemente diagnosticada e tratada, idade, género, tabagismo, dislipidemias, *diabetes mellitus*, sedentarismo, obesidade, maus hábitos alimentares, stress e história familiar são considerados como os principais factores de risco de desenvolvimento de DCV.

É necessário apostar fortemente na prevenção incidindo em factores chave como o consumo de tabaco e álcool, a alimentação, a actividade física e o stress psicossocial.

Numa sociedade cada vez mais envelhecida, devido ao aumento da esperança média de vida, são notórios os hábitos de vida pouco saudáveis.

Actualmente grande parte da população continua a rejeitar fazer correcções alimentares, como a redução do sal, de gorduras e calorias. A maioria da população continua a recusar deixar de fumar ou reduzir o consumo de álcool, a não controlar os níveis de colesterol e de açúcar no sangue e continua a não se submeter a exames periódicos de saúde, que são tão importantes, principalmente quando existe risco genético ou confirmação de história familiar de doença cardiovascular ou de morte precoce. Cabe, assim, não apenas aos serviços de saúde, sejam centros de saúde ou hospitais, mas, por ser um imperativo de natureza ética, a todos os agentes informativos e educativos da população, esclarecê-la da forma como pode cada pessoa escolher, adaptar e assumir, as opções mais saudáveis e desejáveis dentro do seu próprio estilo de vida.

É importante que as sociedades se consciencializem deste problema e criem programas que visem prolongar a vida, promovendo a saúde, prolongando a vida activa, comprimindo a morbilidade para o fim da vida e, ainda, melhorando a qualidade de vida em todas as fases da história natural de evolução das DCVs.

2. Formação da Placa Aterosclerótica

DCV é um termo genérico que designa todas as alterações patológicas que afectam o coração e/ou os vasos sanguíneos.

As DCVs devem-se essencialmente à acumulação de gorduras na parede dos vasos sanguíneos – aterosclerose. Com o passar dos anos e com a contribuição dos factores de risco podem formar-se placas duras, designadas por placas ateroscleróticas, no interior das artérias, que vão diminuindo a sua elasticidade, dificultando a passagem do sangue (Mota T.G. *et al.*, 2003).

A aterosclerose caracteriza-se por uma disfunção endotelial tendo como causas possíveis o aumento de LDL, diabetes, radicais livres, HTA, tabaco, aumento de homocisteína e diminuição de estrogénios.

A disfunção endotelial, resultante de danos, leva a respostas compensatórias que alteram as propriedades homeostáticas normais. As diferentes formas de dano aumentam a aderência de leucócitos e plaquetas ao endotélio, alterando a sua permeabilidade. As lesões induzem também propriedades procoagulantes em vez de anticoagulantes, e, mais ainda a formação de moléculas vasoactivas como citocinas e factores de crescimento.

Se não houver resposta ao processo inflamatório que neutralize ou remova os agentes agressores, este pode continuar indefinidamente. Em vez disso, a resposta ao processo inflamatório estimula a migração e proliferação de células musculares lisas que interagem com a área inflamada. Mais ainda a infiltração e proliferação no músculo liso contribuem para a deposição de proteínas fibrosas (elastina e colagénio), sais de cálcio e resíduos necróticos. Tudo isto leva à formação de uma lesão fibrosa intermédia.

Não havendo combate ao processo inflamatório, pode haver engrossamento da parede arterial, que é compensado por uma dilatação gradual. A acumulação de células mononucleares, resultante da migração e proliferação de células musculares lisas, leva a um alargamento e reestruturação da lesão, tornando-a revestida por uma camada fibrosa, que consiste num núcleo lipídico e tecido necrosado. A lesão fibrosa vai-se tornando maior e mais complexa, impedindo em grande extensão o fluxo sanguíneo. A lesão

complexa avançada é mais frágil e torna-se mais susceptível a fragmentação, um evento trombótico que pode rapidamente provocar enfartes em artérias. As artérias mais atingidas por este processo são a aorta, as coronárias, as carótidas, as renais, as ilíacas e as femorais.

As doenças provocadas pelas placas ateroscleróticas são: isquemia, embolia, enfarte ou aneurisma. A isquemia deve-se à dificuldade do sangue em passar pela placa aterosclerótica, resultando numa irrigação deficiente dos órgãos, que ficam assim com falta de oxigénio (por exemplo a angina de peito). A embolia ocorre quando há fragmentação da placa e conseqüente libertação de pequenas partículas que podem viajar através da corrente sanguínea, obstruindo assim outras artérias (por exemplo a embolia cerebral). Já o enfarte ou necrose resulta da obstrução total à passagem do sangue da artéria afectada, que é provocada pela formação de um coágulo de sangue em cima da placa aterosclerótica. Como resultado os órgãos não são irrigados e começam a morrer (por exemplo o enfarte cerebral e enfarte de miocárdio). Por fim o aneurisma dá-se quando a placa aterosclerótica fragiliza a parede da artéria tornando-a esticada e com maior probabilidade de ruptura (por exemplo aneurisma da aorta).

As doenças provocadas pela aterosclerose podem ainda ser classificadas de acordo com a localização das artérias atingidas, ou seja se afectar as artérias coronárias, denomina-se doença coronária (DC) podendo dar origem a angina de peito, enfarte do miocárdio, arritmias ou insuficiência cardíaca. Se afectar as artérias que irrigam o cérebro pode dar origem a um AVC. Se for ao nível das artérias renais, pode provocar HTA e insuficiência renal.

3. Factores de Risco Cardiovascular

A prevenção da doença é conseguida através da remoção do factor de risco responsável pelo desenvolvimento da doença, pois a sua presença determina o aumento da probabilidade do seu aparecimento.

A maior parte das DCVS resulta de um estilo de vida inapropriado e portanto de factores de risco ambientais controláveis. No entanto, há também factores não

controláveis que contribuem para um risco aumentado. O controlo dos factores de risco é uma arma potente para a prevenção das DCVs.

Define-se como Risco Cardiovascular (RCV) a probabilidade de desenvolver uma DCV num período de tempo definido, normalmente 10 anos (ANF, 2010).

A avaliação do RCV é baseada na identificação e avaliação dos factores de risco e permite estratificar os doentes em grupos de risco e implementar medidas farmacológicas e não farmacológicas que contribuam para a redução ou controlo do referido risco.

3.1. Factores de Risco não controláveis

3.1.1. Idade

É do conhecimento geral que à medida que a idade avança, maior é o risco de doença cardiovascular, resultante do normal envelhecimento das artérias. Este é portanto um factor de risco que não é possível controlar.

3.1.2. História familiar/genética

É sabido que pessoas com familiares que sofreram ou sofrem de DCV têm uma maior propensão para sofrer também de DCV, por poderem ter herdado mutações genéticas que aumentam o risco de desenvolvimento deste tipo de doença, como irá ser descrito posteriormente.

3.1.3. Género

No século passado era conhecido que as mulheres se encontravam mais protegidas das DCVs do que os homens e que esse benefício se podia atribuir ao ambiente hormonal como o estrogénio que confere protecção cardiovascular (Nakagami F. *et al.*, 2010). No entanto, nos dias de hoje como resultado de hábitos adoptados por muitas mulheres como o tabaco e em simultâneo o uso de contraceptivos orais, a diferença de incidência tende a esbater-se.

3.1.4. Níveis elevados de Lipoproteína (a)

A Lp(a) apresenta um carácter duplamente aterogénico devido ao facto de apresentar uma composição lipídica semelhante ao LDL e também à presença da apo(a) na sua estrutura, proteína que apresenta alto grau de homologia com o plasminogénio. Isto resulta em comprometimento da eficiência do sistema fibrinolítico, já que a Lp(a) pode competir com o plasminogénio, que é o precursor inactivo da plasmina, enzima responsável pela quebra da fibrina produzida no decurso do processo de coagulação (Koschinsky M.L., 2004). Lp(a) conduz assim a um estado de pré-coagulação por supressão da fibrinólise. Também induz a proliferação celular vascular podendo dar origem a trombose, enfarte de miocárdio ou AVC.

Os níveis plasmáticos de Lp(a) são influenciados apenas por factores genéticos e não por factores como a idade, a dieta, o exercício, condições ambientais ou terapias com fármacos hipolipemiantes (Nakagami F. *et al.*, 2010).

3.1.5. Hiper-homocisteinémia

A hiper-homocisteinémia tem vindo a ser considerada um importante factor de risco, independente de outros factores, para DCV e aterosclerose (Durand P. *et al.*, 2001; Nygard O. *et al.*, 1997).

A lesão vascular provocada pela hiper-homocisteinémia, deverá envolver lesão das células endoteliais, crescimento da musculatura lisa vascular, aumento da adesão das plaquetas, aumento da oxidação de LDL acompanhada pela sua deposição na parede vascular e activação da cascata de coagulação sanguínea (Durand, P. *et al.*, 2001; Steinberg, D. *et al.*, 1989).

Estudos *in vivo* realizados por Dudman N.P.B. (1999) mostraram que a homocisteína activa separadamente cada tipo de leucócito e a célula endotelial, dando evidências do papel da homocisteína como regulador natural dos leucócitos. A indução dos leucócitos e da adesão endotelial provocada pela homocisteína, leva à migração transendotelial dos leucócitos e lesão endotelial. Como consequência, haverá alteração selectiva da expressão da proteína de quimioatração de monócitos e interleuquinas. Estas levam à

libertação de citocinas e agonistas inflamatórios (Dudman N.P.B., 1999). Todos estes factores irão contribuir para a lesão vascular que deverá desencadear DCV.

Uma explicação alternativa para o efeito da hiper-homocisteinémia é que esta seja um marcador para nível baixo de vitaminas B ou capacidade diminuída de metilação das células, estando qualquer um destes dois factores, possivelmente relacionado com a doença. Estudos de Castro R. *et al.* (2003) mostraram que leucócitos de pacientes com DCV apresentam metilação de ADN diminuída, acompanhada por níveis plasmáticos aumentados de homocisteína e de S-adenosil-homocisteína. Para além disso, mesmo com o estado geral de hipometilação, certas regiões do genoma podem encontrar-se hipermetiladas, tendo estas perturbações consequências na expressão genética e levando a efeitos profundos no risco de DCV (Dong C. *et al.*, 2002).

3.1.6. Níveis elevados de Proteína C Reactiva

A PCR é um marcador de processos inflamatórios. Assim sendo, o aumento deste biomarcador pode contribuir activamente para o início de lesões endoteliais resultando num factor de risco para a doença arterial coronária (DAC) (Lowe G.D.O. *et al.*, 2001). O mecanismo causal para esta associação pode ser atribuído ao facto de o processo inflamatório contribuir para a formação da placa aterosclerótica nas células endoteliais, bem como facilitar a ruptura desta placa, provocando trombólise (Pearson T.A. *et al.*, 2003).

Estudo de Silva I.T. *et al.* (2010) mostrou que a PCR correlaciona-se positivamente com LDL e CT e negativamente com HDL. Resultados semelhantes foram também obtidos por Soriano-Guillén L. *et al.* (2008).

Vários estudos demonstram que a actividade física está inversamente associada a níveis plasmáticos de PCR, funcionando como protector de DCV. Por outro lado, factores como a idade, tabagismo, consumo de álcool e obesidade levam ao aumento dos valores plasmáticos desta proteína (Wannamethee S.G. *et al.*, 2002; Pischon T. *et al.*, 2003; Abramson J.L. *et al.*, 2002).

3.2. Factores de Risco controláveis

3.2.1. Níveis de glucose aumentados

A *Diabetes mellitus* é uma doença que se caracteriza pela incapacidade do organismo produzir insulina ou de a utilizar adequadamente, resultando na consequente presença de concentrações elevadas de glucose no sangue, uma vez que, com a falta ou resistência à insulina, a glucose permanece no sangue e não fornece energia às células.

A resistência à insulina leva a dislipidemia: elevação do colesterol de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), baixa concentração de HDL e elevação dos ácidos gordos plasmáticos (Taskinen M.R. *et al.*, 2005). O aumento dos ácidos gordos livres e dos TG induz disfunção endotelial em indivíduos saudáveis (Lundman P. *et al.*, 1997). Sinais de inflamação leve, como elevação da PCR, são encontrados em pessoas com resistência à insulina (*Diabetes mellitus* tipo 2), o que pode contribuir para a disfunção endotelial (Pickup J.C. *et al.*, 2004).

Quer os doentes tenham ou não DCV, a diabetes é considerada um factor de risco cardiovascular e os doentes devem ser tratados como sendo de alto risco.

3.2.2. Níveis de colesterol aumentados

O colesterol é indispensável ao organismo para regeneração, desenvolvimento e renovação celular. No entanto, valores plasmáticos elevados são prejudiciais à saúde. O colesterol total (CT) possui um papel decisivo no desenvolvimento de DCV e níveis iguais ou superiores a 190 mg/dL de CT constituem um importante factor de risco para a saúde. No que diz respeito às lipoproteínas envolvidas no transporte de colesterol, o risco de DCV encontra-se aumentado quando os níveis do LDL estão acima do desejável, principalmente tratando-se de LDL alterado quimicamente.

3.2.2.1. Excesso de LDL oxidado ou modificado quimicamente

O LDL tem um papel causal nas DCV devido à sua susceptibilidade a oxidação e tendência de penetração nas paredes das artérias. O LDL é considerado aterogénico, logo a sua diminuição pode levar a uma redução de desenvolvimento de DCV.

LDL oxidado difere do LDL nativo uma vez que os lípidos e proteínas seus constituintes se encontram modificados por espécies reactivas de oxigénio (anião superóxido, radicais hidroxilo e peróxidos) produzidas por macrófagos e outras células. A contribuição do LDL oxidado para o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas é mais pronunciada do que a do LDL nativo, uma vez que, pela presença do factor quimiostático em LDL oxidado, pode haver tomada deste tipo de LDL pelos monócitos circulantes. Este factor quimiostático encontra-se ausente no LDL nativo. Mais ainda, o LDL oxidado reduz a mobilidade dos macrófagos residentes e a sua capacidade de sair da íntima; há um aumento da tomada do LDL oxidado por macrófagos residentes, levando à formação de células esponjosas. A citotoxicidade do LDL oxidado leva à perda de integridade endotelial, que pode conduzir a um episódio trombótico.

3.2.3. Tabagismo

Considerado o factor de risco mais importante na União Europeia, está relacionado com cerca de 50% das causas de morte evitáveis, metade das quais devido à aterosclerose (Portal da Saúde, 2009).

Os efeitos nocivos do tabaco são cumulativos, quer no que se refere ao seu consumo diário quer ao tempo de exposição. O risco aumenta quando a exposição se inicia antes dos 15 anos de idade, em particular para as mulheres, uma vez que o tabaco assim como a anticoncepção oral reduzem a protecção relativa aparentemente conferida pelos estrogénios (Nakagami F. *et al.*, 2010).

O tabagismo é, sem dúvida, um risco cardíaco. Os fumadores de mais de um maço de cigarros por dia têm quatro vezes mais enfartes do miocárdio do que os não fumadores. Contudo, até o tabagismo ligeiro aumenta o risco de enfarte do miocárdio: o fumo de apenas um a cinco cigarros por dia aumenta o risco de cerca de 40%. Os não fumadores,

quando têm enfartes, têm-nos dez anos mais tarde que os consumidores de tabaco (Portal da Saúde, 2009).

O tabagismo favorece o aparecimento de angina de peito, enfarte do miocárdio e doença arterial periférica, e pode levar, inclusivé, à morte. O risco de AVC também aumenta nos fumadores de modo proporcional ao número de cigarros fumados por dia.

Os não fumadores que vivem ou trabalham com fumadores, chamados fumadores passivos, estão também sujeitos aos malefícios do tabaco.

A cessação do hábito tabágico é isoladamente a medida preventiva mais importante para as DCVs. Estudos comprovam que a paragem de um ano do consumo de tabaco permite uma diminuição de 50% do risco de desenvolver DCV (Portal da Saúde, 2009). Quinze anos após o abandono do consumo, o risco do indivíduo ex-fumador pode ser equiparado ao do não-fumador.

3.2.4. Sedentarismo

A inactividade física é hoje reconhecida como um importante factor de risco para DCV. A prática de exercício físico é considerada um factor protector contra o desenvolvimento das DCVs. Isto resulta de que esta actividade pode proporcionar melhoria da sensibilidade à insulina (Hu F.B. *et al.*, 2001), aumento nos níveis do HDL (Ellison R.C. *et al.*, 2004) e melhoria no perfil das lipoproteínas plasmáticas (Pitanga F.J.G. *et al.*, 2001) com conseqüente diminuição do risco de DCV.

A falta de prática regular de exercício físico moderado potencia outros factores de risco susceptíveis de provocarem DCVs, tais como HTA, obesidade, diabetes ou hipercolesterolemia.

A prática regular de actividade física deve ser expressamente recomendada, focalizando não só o seu interesse por razões de saúde pública mas também pelos benefícios evidentes sobre a qualidade de vida e como forma preventiva do desenvolvimento de DCV.

3.2.5. Obesidade

A obesidade é uma doença crónica, multifactorial, caracterizada pela acumulação de tecido adiposo no organismo, sendo o gasto energético inferior ao armazenamento de energia no organismo (Muenning P., 2008).

A prevalência da obesidade apresenta números cada vez mais elevados. Kelly T. *et al.* (2008) estimaram para 2030 um aumento de 25% e 32% nos casos de sobrepeso e obesidade, respectivamente, em todo o mundo.

Segundo a Organização Pan-americana de Saúde (2002) a obesidade atinge todas as faixas etárias. Entretanto, nas últimas décadas o número de adolescentes obesos aumentou cerca de 70% nos Estados Unidos e 240% no Brasil. Este perfil tem-se reflectido na ocorrência cada vez mais precoce de eventos cardiovasculares.

Os riscos de um AVC ou do desenvolvimento de outra DCV aumentam com o excesso de peso, mesmo na ausência de outros factores de risco.

É particularmente perigosa uma forma de obesidade designada obesidade abdominal que se caracteriza por um excesso de gordura principal ou exclusivamente na região do abdómen. A obesidade abdominal está associada a um maior risco de desenvolvimento de diabetes e DCVs.

Carneiro J.R.I. *et al.* (2000) verificaram que indivíduos obesos têm maior medida de circunferência da cintura, apresentam menores valores do HDL e maiores do CT, LDL e TG comparativamente a não obesos.

Um indivíduo com um índice de massa corporal (IMC) $\geq 30\text{Kg/m}^2$ é considerado obeso.

3.2.6. Maus hábitos alimentares

Está hoje provado que a alimentação constitui um factor na protecção da saúde e, quando desequilibrada, pode contribuir para o desenvolvimento de DCV.

O excesso de sal, de gorduras, de álcool e de açúcares de absorção rápida na alimentação, por um lado, e a ausência de legumes, vegetais e frutos frescos, por outro, são dois factores de risco associados às DCVs, por contribuírem para o aumento de glucose e colesterol plasmáticos, factores de risco discutidos anteriormente.

Para ser saudável, a alimentação deve ser variada e polifraccionada (muitas refeições ao longo do dia).

A Organização Mundial de Saúde (1990) recomenda que o consumo total de gorduras não deverá fornecer mais de 30% do total energético da dieta dos adultos.

Em 1999, a mesma organização reportou que na população do Reino Unido, o consumo de gorduras era contabilizado nos 38% e 39% do consumo total diário de energia, respectivamente para homens e para mulheres (World Health Organization, 1999). Este elevado consumo de gorduras pode ser explicado pelo aumento de consumo de “fast food”.

3.2.7. Stress excessivo

O *stress* é inevitável enquanto vivemos, sendo uma consequência do ritmo de vida actual. É difícil definir com exactidão o *stress* porque os factores diferem de pessoa para pessoa. No entanto, sabe-se que o stress leva a alterações de pressão arterial, o que pode facilitar a formação de trombos, aumentando assim o risco de DCV.

3.2.8. Hipertensão Arterial

Como hipertensão consideram-se valores de pressão arterial sistólica (“máxima”) superiores ou iguais a 140 mm Hg (milímetros de mercúrio) e/ou valores de pressão arterial diastólica (“mínima”) superiores ou iguais a 90 mm Hg.

Contudo, em doentes diabéticos, porque a aterosclerose progride mais rapidamente, considera-se haver HTA quando os valores de pressão arterial sistólica são superiores ou iguais a 130 mm Hg e/ou os valores de pressão arterial diastólica são superiores ou iguais a 80 mm Hg.

Com frequência, apenas um dos valores surge alterado. Quando apenas os valores da “máxima” estão alterados, diz-se que o doente sofre de HTA sistólica isolada (mais frequente em idades avançadas); quando apenas os valores da “mínima” se encontram elevados, o doente sofre de HTA diastólica (mais frequente nos jovens).

A HTA está associada a um maior risco de DCVs particularmente o AVC.

4. Diagnóstico

Mediante o quadro clínico apresentado pelo doente, as suas queixas, o seu historial médico, bem como os factores de risco a ele associados, o médico de família pedirá os exames médicos complementares/auxiliares, que lhe permitam fazer o diagnóstico e/ou enviar o doente para um especialista (cardiologista).

Contudo, há alguns sintomas que podem constituir sinais de alerta, principalmente em pessoas mais idosas: dificuldade em respirar - pode ser o indício de uma DC e não apenas a consequência da má forma física, especialmente se surge quando se está em repouso ou se nos obriga a acordar durante a noite; angina de peito – quando, durante um esforço físico, se tem uma sensação de peso, aperto ou opressão por detrás do esterno, que por vezes se estende até ao pescoço, ao braço esquerdo ou ao dorso; alterações do ritmo cardíaco; enfarte do miocárdio - é uma das situações de urgência/emergência médica cardíaca. O sintoma mais característico é a existência de dor prolongada no peito, surgindo muitas vezes em repouso. Por vezes, é acompanhada de ansiedade, sudação, falta de força e vômitos; insuficiência cardíaca - surge quando o coração é incapaz de, em repouso, bombear sangue em quantidade suficiente através das artérias para os órgãos, ou, em esforço, não consegue aumentar a quantidade adicional necessária. Os sintomas mais comuns são a fadiga e uma grande debilidade, falta de ar em repouso, distensão do abdómen e pernas inchadas (Portal da Saúde, 2009).

5. Prevenção

É possível reduzir o risco de DCV através da adopção de um estilo de vida mais saudável: deixar de fumar, controlar regularmente a pressão arterial, o nível de açúcar e de gorduras no sangue, ter uma alimentação saudável privilegiando o consumo de

legumes, vegetais, fruta e cereais e praticar exercício físico com regularidade. A prevenção deve começar mais cedo para os indivíduos com história familiar de DCV precoce ou morte súbita.

6. Intervenção Farmacêutica

Como referido, os factores de risco associados às DCVs são classificados como factores de risco genéticos e ambientais. É, portanto, sobre estes últimos que as entidades competentes, os profissionais de saúde e os próprios cidadãos devem incidir os seus esforços, através de políticas e iniciativas que visem prevenir a DCV.

No âmbito das DCVs, os farmacêuticos comunitários têm dirigido a sua intervenção para a identificação de indivíduos com factores de RCV, solicitando a medição de parâmetros, dispensando medicamentos ou dispositivos médicos na área cardiovascular, dispensando medicamentos com interferência nos parâmetros relacionados com o RCV (ANF, 2010) e fazendo o acompanhamento farmacoterapêutico dos doentes com terapia instituída. A intervenção farmacêutica deve apostar em áreas como a prevenção, identificação de suspeitos, na vigilância de doentes, assim como, promover a adesão à terapêutica (ANF, 2010).

Os farmacêuticos portugueses desenvolvem há vários anos Programas de Cuidados Farmacêuticos e de Gestão da Doença nas farmácias. Na HTA, que é um importante factor de RCV, para além da prestação de informação oral e escrita sobre a doença e os medicamentos e o ensino da técnica de medição da pressão arterial, os farmacêuticos detectam e promovem a resolução de problemas relacionados com os medicamentos, nomeadamente possíveis interacções medicamentosas, falta de eficácia terapêutica, posologia inadequada, efeitos adversos e não adesão à terapêutica. Também na área do tabagismo, outro importante factor de RCV, as várias campanhas de cessação tabágica realizadas pelas farmácias de Portugal têm mostrado um impacto positivo na decisão de deixar de fumar, bem como na cessação tabágica (ordemfarmaceuticos.pt).

III. APOLIPOPROTEÍNAS

As lipoproteínas HDL, LDL, VLDL e lipoproteína de densidade intermédia (IDL) são constituídas por um componente lipídico contendo TG e ésteres de colesterol que formam um núcleo de lípidos neutros não polares e fosfolípidos e colesterol não esterificado que constituem uma vesícula, e por um componente proteico também associado a esta vesícula composto por apolipoproteínas. Estas são proteínas responsáveis pela estabilização da estrutura lipoproteica, desempenhando diferentes funções no metabolismo lipídico como meramente um papel estrutural, actuando como reguladores de actividade enzimática das enzimas lipoproteína lipase (LPL), lipase hepática (LH) e lecitina colesterol acil-transferase (LCAT) ou como sinal mediador de endocitose. Na tabela 1 encontram-se descritas as diversas classes de lipoproteínas assim como a respectiva composição lipídica e proteica.

Tabela 1 - Classes de lipoproteínas e respectiva composição lipídica e proteica.

Lipoproteínas		
Classe de Lipoproteína	Componente Lipídico	Apolipoproteína
Quilomicrons	TG	A-I, A-II, A-IV, B-48, E
Remanescentes de Quilomicrons	C; TG	B-48, E
VLDL	TG	B-100, E
IDL	C	B-100, E
LDL	C	B-100
HDL	C; FL	A-I, A-II

As apolipoproteínas classificam-se em cinco grupos principais e numerosos subgrupos: apo A (A-I, A-II, A-IV e A-V), apo B (B-100 e B-48), apo C (C-I, C-II e C-III), apo D, apo E e apo (a). Os principais grupos e subgrupos diferem nas suas estruturas primária, secundária e terciária, no comportamento físico-químico, na sua função e distribuição nas várias formas de lipoproteínas, bem como na sua abundância plasmática. Tudo isto envolve uma acção coordenada por várias proteínas. Assim, qualquer mutação numa destas proteínas pode resultar em padrões lipoproteicos anormais e contribuir para o aparecimento de doenças como a aterosclerose (Forti N. *et al.*, 2007).

1. Apolipoproteínas e Doença Cardiovascular

O risco de DCV pode ser avaliado pela presença de determinados factores, destacando-se entre eles as concentrações plasmáticas elevadas de colesterol associado ao LDL e níveis baixos do HDL, assim como, valores da fracção não HDL, representativa do total das partículas consideradas aterogénicas, isto é o somatório do colesterol contido em LDL, VLDL, IDL e Lp(a) (Barter P.J. *et al.*, 2006).

No entanto, o risco de aterosclerose parece estar mais intimamente relacionado com o número de partículas aterogénicas circulantes que entram em contacto e conseguem penetrar na parede arterial do que com a quantidade de colesterol contido naquelas fracções lipoproteicas (Barter P.J. *et al.*, 2006).

Em alternativa, os níveis plasmáticos de apolipoproteínas têm sido descritos como sendo mais úteis na previsão de incidência de DCV do que os níveis de lipoproteínas plasmáticas (Lan Hsia S.L. *et al.*, 2000; Westerweld H.T. *et al.*, 1998). Isto porque as concentrações plasmáticas de apolipoproteínas são geneticamente determinadas e sofrem pouca influência de variáveis biológicas, enquanto os lípidos apresentam flutuação dos seus níveis plasmáticos em torno de seus pontos de equilíbrio em resposta aos vários estímulos do controlo metabólico (Martinez T.L.R., 2004).

1.1. Metabolismo

1.1.1. Apolipoproteína (a)

A Lp(a) é composta pela apo B-100 (apolipoproteína que entra na constituição do LDL) e pela apo (a) (McLean J.W. *et al.*, 1987). Esta lipoproteína encontra-se presente no plasma humano sendo secretada pelo fígado (Demant T. *et al.*, 1996).

O LDL é o principal distribuidor de colesterol a todos os tecidos. A sua absorção ocorre predominantemente no fígado e no tecido adiposo e requer a presença da apo B-100 que é exclusiva do LDL. A apo B-100 é essencial para a ligação das partículas LDL aos receptores celulares, permitindo a entrada do LDL nas células (Forti N. *et al.*, 2007).

Na Lp(a) a apo (a) está covalentemente ligada à apo B-100 por uma ligação bissulfito (S-S), em proporção equimolar (Baños-González M.A. *et al.*, 2010).

A apo (a) é constituída por uma região serinaproteinase e por vários domínios kringle semelhantes mas não idênticos aos presentes no plasminogénio (McLean J.W. *et al.*, 1987). Dos domínios do plasminogénio, apenas o kringle 5 (que surge com uma única cópia) e o kringle 4 (com múltiplas cópias) estão presentes na apo (a). As cópias do domínio kringle 4 não são iguais, tendo sido encontrados 10 tipos diferentes (Guevara Jr.J. *et al.*, 1992). Cada tipo aparece apenas uma vez, com excepção da kringle 4 tipo 2 que pode aparecer com muitas cópias. É esta variação do número de cópias do domínio kringle 4 tipo 2, que leva a diferentes isoformas de apo (a) (com pesos moleculares entre 280 e 800 kDa) e conseqüente heterogeneidade estrutural da Lp(a). Isoformas mais pequenas de apo (a) (com menor número de domínios kringle 4 tipo 2), encontram-se inversamente relacionadas com a concentração plasmática de Lp(a) (Utermann G. *et al.*, 1987).

A apo (a) é codificada por um único gene (McLean J.W. *et al.*, 1987; Scanu A.M. *et al.*, 2003), com múltiplos alelos no cromossoma 6 (6q26-q27), que codificam as diferentes isoformas da apo (a) com número variável de repetições kringle 4 transcritas (Baños-González M.A. *et al.*, 2010). Deste modo, cada alelo afecta de modo diferente a concentração de Lp(a).

Sendo a apo (a) um inibidor fisiológico do plasminogénio, leva a um estado de pré-coagulação por supressão da fibrinólise. Este processo envolve a degradação da fibrina desencadeada por uma importante serina protease, a plasmina. Esta proteína é lançada na circulação na forma de plasminogénio, forma precursora não activa, sendo activada pelo activador de plasminogénio tecidual (AP-t) (Undas A. *et al.*, 2006). Pelo descrito é então notório que a presença de níveis altos de Lp(a), resultantes da presença de isoformas mais pequenas da apo (a), leva a um maior risco de DCV.

1.1.2. Apolipoproteína A-I

A apo A-I é um polipéptido de 243 aminoácidos, contendo uma série altamente homóloga de 11 e 22 resíduos de α -hélices anfipáticas. Esta é a principal proteína do HDL, estando presente em cerca de 70% do HDL total (Brouillette C.G. *et al.*, 2001). A

síntese da apo A-I é predominantemente hepática e intestinal e actua como cofactor da enzima LCAT (Fielding C.J. *et al.*, 1972).

A contínua e extensa remodelação sofrida pelo HDL no plasma, responsável pela sua heterogeneidade, regula a sua carga, composição, tamanho e forma. Várias enzimas participam nesta remodelação no compartimento vascular: LCAT, proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP), a proteína de transferência de fosfolípidos (PLTP), a LH e a fosfolipase A2 (Rye K.A. *et al.*, 1999). Estudos clínicos têm sugerido que a remodelação e heterogeneidade das diferentes formas de HDL podem ter implicações importantes nas suas propriedades anti-aterogénicas (Tailleux A. *et al.*, 2002). Pensa-se que estas propriedades resultem da função do HDL no TRC, isto é dos tecidos periféricos para o fígado. Neste processo estão envolvidos diversos eventos metabólicos que envolvem um ciclo entre HDL que promove o efluxo do colesterol HDL e a entrega dos ésteres de colesterol ao fígado (Tailleux A. *et al.*, 2002). Uma das questões-chave é se as diferentes partículas HDL diferem nas suas funções fisiológicas. A apo A-I encontra-se envolvida no metabolismo de HDL, participando na transformação de HDL nascente/discooidal em maduro. A esterificação do colesterol livre pela enzima LCAT para além de promover o acondicionamento ou empacotamento do colesterol no interior das partículas HDL, permite produzir partículas mais maduras, incluindo HDL₃ (partícula pequena, densa e esférica) e HDL₂ (partícula grande, menos densa, também esférica e mais leve) (Barter P.J., 2002). Estas partículas HDL maduras podem agora fazer o retorno do colesterol ao fígado. Deste modo, o colesterol vindo das células periféricas é transportado para o fígado onde será catabolizado. Alguns factores afectam este processo, como alterações na estrutura, composição ou concentração das partículas HDL no plasma (Francone O.L. *et al.*, 1995).

O mecanismo pelo qual a apo A-I activa a LCAT consiste em facilitar o acesso ao centro activo dos substratos, por interacção directa da enzima LCAT com apo A-I. O aumento moderado da actividade da LCAT está associado a mudanças significativas nos níveis de HDL (Francone O.L. *et al.*, 1995).

1.1.3. Apolipoproteína A-II

Juntamente com a Apo A-I, a Apo A-II é das apolipoproteínas mais abundantes no HDL, sendo exclusivamente sintetizada no fígado na forma precursora preproapo A-II (Eggerman T.L. *et al.*, 1991). Esta é posteriormente clivada no aminoácido 18 originando a proapo A-II. A quebra da cadeia polipeptídica no aminoácido 5 produz a forma madura da apo A-II, que se encontra presente no plasma como um dímero de duas cadeias de 77 aminoácidos ligadas por uma ponte bissulfito (Brewer H.B. *et al.*, 1986; Brewer H.B. *et al.* 1972).

O gene codificante da apo A-II humano foi localizado no cromossoma 1 (Lusis A.J. *et al.*, 1983).

Diversos estudos em humanos sugerem que Apo A-I e Apo A-II têm diferentes metabolismos. Enquanto as concentrações plasmáticas de apo A-I são reguladas principalmente pela taxa de catabolismo, mas também pela sua taxa de secreção (Marsh J.B. *et al.*, 2000), os níveis de apo A-II são determinados unicamente pela sua taxa de produção (Schaefer E.J. *et al.*, 1982; Brinton E.A. *et al.*, 1989). Isto aponta para uma baixa rotatividade de apo A-II no HDL comparativamente com a apo A-I. Estas observações podem sugerir que, em humanos, os níveis de apo A-II não estão relacionados com os níveis de HDL. No entanto, apesar da apo A-I e da apo A-II terem vias catabólicas diferentes, uma diminuição da apo A-I é frequentemente associada a uma diminuição da apo A-II (Tailleux A. *et al.*, 2002).

Estudos demonstram que a apo A-II é capaz de inibir a LCAT (prejudicial) (Lagrost L. *et al.*, 1995), inibir a actividade da CTEP (efeito benéfico) (Zhong S. *et al.*, 1994) e inibir a captação hepática do colesterol (prejudicial) (Lagrost L. *et al.*, 1995). No que diz respeito ao efeito da apo A-II na actividade da LH, os resultados de diversos estudos são controversos. Enquanto, segundo Forti N. *et al.* (2007) esta apo é capaz de inibir a actividade das lipases hepática e lipoproteica, estudo de Mowri H.O. *et al.* (1992) parece mostrar um aumento da actividade da LH.

Como resultado de todas as alterações metabólicas descritas, a acção da apo A-II pode inibir o efluxo do colesterol celular no metabolismo do HDL e consequentemente aumentar o risco de formação de lesão aterosclerótica.

A maioria dos estudos têm sugerido que HDL contendo apo A-I é mais eficaz na captura de colesterol do que HDL com apo A-I e apo A-II (Lagrost L. *et al.*, 1995; Barbaras R. *et al.*, 1987). Autores propuseram que apo A-I pode ser um agonista e apo A-II um antagonista do efluxo de colesterol celular (Barbaras R. *et al.*, 1990). No entanto, alguns estudos relatam que tanto LpA-I e LpA-I:A-II promovem o efluxo de colesterol celular a partir de células diferentes (Johnson W.J. *et al.*, 1991), mas partículas contendo apo A-I são receptores de colesterol dos macrófagos mais eficientes do que outras partículas (Mahlbergm F.H. *et al.*, 1992).

Num estudo de de Lagrost L. *et al.* (1995) mostrou-se que a substituição de apo A-I por apo A-II no HDL₃ não modificou a sua estrutura e composição lipídica, mas aumentou ligeiramente o seu peso molecular. Neste estudo, o aumento progressivo no conteúdo de apo A-II do HDL foi inversamente relacionado com a capacidade das partículas induzirem o efluxo de colesterol das células. Estes dados vêm confirmar o papel da apo A-II na inibição do efluxo de colesterol celular.

Mais ainda, a apo A-II não protege de oxidação Em vez disso, estimula a formação de hidroperóxido lipídico em células da parede arterial e induz a transmigração de monócitos, tendo portanto um papel pró-inflamatório (Tailleux A. *et al.*, 2002).

1.1.4. Apolipoproteína A-IV

A apo A-IV é uma glicoproteína plasmática com massa molecular de 46 kDa, composta por 376 aminoácidos, sendo sintetizada no intestino delgado e fígado (Weisgraber K.H. *et al.*, 1978). Encontra-se presente no plasma, fluído intersticial e linfa, existindo principalmente em três fracções: lipoproteínas ricas em triglicéridos (TRL), HDL e fracção livre de lipoproteínas (LFF) (Lagrost L. *et al.*, 1989).

O gene que codifica a apo A-IV está localizado no braço longo do cromossoma 11 (Karathanasis S.K., 1985).

Apo A-IV é uma proteína constituinte dos quilomicrons. Quando estes quilomicrons entram na circulação, trocam apolipoproteínas com o HDL, recebendo apo Cs e apo E do HDL e fornecendo apo A-IV ao HDL (Goldberg I.J. *et al.*, 1990). A apo C-II vai activar a LPL, ajudando na hidrólise lipídica das TRL, enquanto a apo E se vai ligar a receptores específicos do fígado facilitando a remoção das partículas TRL (Sun Z. *et al.*, 2000).

Numerosos estudos *in vitro* sugerem que a apo A-IV participa em várias etapas do TRC (Kronenberg F. *et al.*, 2000). Esta proteína liga-se às células periféricas, promove o efluxo do colesterol e melhora a formação de partículas pequenas de HDL pela activação da LCAT (Stein O. *et al.*, 1986). Participa também na ligação e captação do HDL pelos hepatócitos e modela a activação da LPL (Goldberg I.J. *et al.*, 1990) e da CETP mediada por transferência de ésteres de colesterol do HDL para o LDL (Guyard-Dangremont V. *et al.*, 1994). Estas funções sugerem que a apo A-IV pode representar um factor anti-aterogénico.

Baixas concentrações de apo A-IV podem levar a uma diminuição do efluxo do colesterol das células periféricas, a uma diminuição da esterificação de colesterol livre, bem como a uma diminuição da transferência de ésteres de colesterol mediada pela CETP do HDL para o LDL. Por outro lado, a sobre-expressão do gene codificante de apo A-IV resulta numa taxa mais elevada de esterificação endógena de colesterol (Kronenberg F. *et al.*, 2000).

Mais ainda, a apo A-IV pode inibir a secreção de suco gástrico em ratos e reduzir a gravidade de ulceração gástrica envolvendo o sistema nervoso central (SNC) (Okumura T. *et al.*, 1995).

Verifica-se um aumento da síntese e secreção da apo A-IV em dietas ricas em gordura. Estudos em animais mostraram a estimulação da síntese de apo A-IV em resposta a doses crescentes de gordura na dieta (Tso P. *et al.*, 1999). Outros estudos têm demonstrado que a apo A-IV pode reduzir a ingestão de alimentos (Sparks C.E. *et al.*, 1981). Embora o mecanismo fisiológico deste efeito não seja claro, tem sido sugerido que esta proteína entra no SNC para executar esta função, havendo um aumento

significativo dos seus níveis como resultado do consumo de lípidos (Fujimoto K. *et al.*, 1993).

1.1.5. Apolipoproteína A-V

A apo A-V madura contém 343 resíduos de aminoácidos e tem um peso molecular de 39 kDa. É uma proteína hidrofóbica que consiste principalmente numa α -hélice anfipática como estrutura secundária (Nilsson S.K. *et al.*, 2011).

A apo A-V é expressa exclusivamente no fígado, podendo ser encontrada tanto no meio intracelular como associada a estruturas da membrana plasmática. Encontra-se presente no plasma humano em concentrações extremamente baixas que variam entre 20 e 500 ng/mL (O'Brien P.J. *et al.*, 2005). No plasma, a apo A-V encontra-se como um monómero em quilomicrons, VLDL e HDL (Alborn W.E. *et al.*, 2006). Foi demonstrado que este HDL pode agir como um reservatório de apo A-V, sendo esta proteína transferida para o VLDL durante a lipólise, onde activa a LPL (Merkel M. *et al.*, 2005).

Desde que foi descoberta a apo A-V tem sido considerada como um potente factor regulador do metabolismo dos TG. Não se sabe exactamente de que modo a apo A-V leva à diminuição dos níveis de TG, no entanto três hipóteses foram levantadas: na primeira, esta proteína funcionaria através de um mecanismo intracelular, levando à inibição da produção e secreção de VLDL no fígado; na segunda a apo A-V acelera a hidrólise de lipoproteínas ricas em TG, estimulando a LPL; e por último, na terceira hipótese, a apo A-V age como ligando de receptores de lipoproteínas, promovendo assim a endocitose, o que resulta na aceleração da captação hepática de lipoproteínas ricas em TG e seus remanescentes (Nilsson S.K. *et al.*, 2011).

1.2. Apolipoproteína (a) e A e Doença Cardiovascular

1.2.1. Apolipoproteína (a)

A apo (a) está fortemente associada com o aumento de risco de DC por poder alterar a secreção do AP-t, por prolongar a fibrinólise e também induzir a proliferação celular vascular. É portanto considerada aterogénica sendo factor de risco para DCV (Undas A. *et al.*, 2006).

Factores ambientais têm um impacto pouco significativo na patogenicidade da Lp(a) plasmática. No entanto, factores como a propensão para sofrer oxidação ou acção de enzimas proteolíticas e lipolíticas podem alterar a sua patogenicidade (Baños-González M.A. *et al.*, 2010).

Certas circunstâncias, tais como a inflamação podem causar aumento na concentração plasmática de Lp(a) e resultar na fragmentação da apo (a) pela elastase de neutrófilos polimorfonucleares, dando origem a estruturas mais pequenas e de menor peso molecular (Lamanuzzi L.B. *et al.*, 2004). É importante destacar este facto, pois na presença de isoformas de apo (a) de baixo peso molecular, a Lp(a) apresenta uma maior afinidade para a fibrina e inibe competitivamente a ligação do plasminogénio, dando origem a um défice fibrinolítico (Anglés-Cano E. *et al.*, 2001). Mais ainda, partículas de Lp(a) contendo isoformas de apo (a) mais pequenas são mais patogénicas por terem maior capacidade de ligação a fosfolípidos oxidados e maior propensão para se depositarem nas paredes dos vasos sanguíneos, resultante de uma maior capacidade de interacção com a fibrina (Scanu A.M., 2003; Tsimikas S. *et al.*, 2009). Estas lipoproteínas têm portanto um efeito trombogénico, que é ainda mais aumentado pela inibição da actividade da plasmina. Foi também sugerido que pequenas isoformas de apo (a) podem actuar sinergicamente com outras lipoproteínas tais como partículas pequenas e densas de LDL e LDL oxidado, que apresentam tendência para penetração nas paredes das artérias (Scanu A.M., 2003; Tsimikas S. *et al.*, 2009).

Indivíduos com isoformas mais pequenas de apo (a) têm um risco aproximadamente duas vezes maior de desenvolver DCC ou AVC isquémico do que aquelas que apresentam isoformas maiores (Erqou S. *et al.*, 2010).

1.2.2. Apolipoproteína A-I

Estudos em ratos e coelhos transgênicos susceptíveis a aterosclerose demonstraram que a apo A-I inibe o desenvolvimento da aterosclerose (Castro G. *et al.*, 1997). Este efeito pode estar relacionado com a sua capacidade em promover o efluxo do colesterol das células, primeiro passo no TRC (Castro G. *et al.*, 1997). A apoA-I é o principal componente do HDL e actua como proteína anti-aterogénica. Vários estudos clínicos e epidemiológicos revelaram uma associação entre os baixos níveis de HDL e apo A-I com o aumento do aparecimento de DCV (Barter P.J., 2006). Valores baixos de apo A-I são um factor de risco para o enfarte de miocárdio (Walldius G. *et al.*, 2001).

1.2.3. Apolipoproteína A-II

Está claramente demonstrada a relação inversa entre HDL e níveis plasmáticos de apo A-I com o desenvolvimento de DCC na população em geral. No entanto, não está clara a relação entre apo A-II e o risco de desenvolver DCC (Tailleux A. *et al.*, 2002).

No único caso conhecido de deficiência humana de apo A-II resultante de uma mutação na junção de splicing do exão 3 do seu gene codificante, não houve uma modificação importante no perfil das lipoproteínas e nenhum aumento de DAC (Deeb S.S. *et al.*, 1990).

Um recente estudo mostrou que tanto a Lp A-I (HDL contendo apo A-I, mas não apo A-II) como a Lp A-I:A-II (HDL contendo apo A-I e apo A-II) se encontravam em níveis reduzidos em sobreviventes de enfarte do miocárdio, sugerindo que ambas as partículas são marcadores de risco de DC (Miller N.E., 1987; Shadrina M.I. *et al.*, 1997; Mero N. *et al.*, 1998). No entanto, experiências em ratos transgênicos contendo apo A-I e apo A-II sugerem que estes se encontram menos protegidos contra o desenvolvimento de aterosclerose do que ratos transgênicos contendo apenas apo A-I (Tailleux A. *et al.*, 2002). Em conclusão, a apo A-II e LpA-I:A-II encontram-se frequentemente baixas em pacientes com aterosclerose, no entanto esta relação não está perfeitamente estabelecida. Mais ainda, níveis baixos de apo A-I em situações de aterosclerose não são compensados por níveis elevados de apo A-II (não protege contra a aterosclerose) (Tailleux A. *et al.*, 2002).

Aparentemente, a ausência desta apo não produz nenhum efeito fenotípico, nem diminui os níveis de HDL. No entanto, a sobre-produção desta proteína aumenta a susceptibilidade para arterosclerose, possivelmente por deslocar a apo A-I do HDL. É então considerada uma apo pró-aterogénica (Tailleux A. *et al.*, 2002).

A apo A-II modela diferentes etapas do metabolismo do HDL, alterando provavelmente o TRC. No entanto, alguns efeitos da apo A-II sobre o metabolismo intermediário do HDL podem melhorar o TRC e conseqüentemente reduzir o desenvolvimento da aterosclerose como a inibição da actividade da CTEP (Zhong S. *et al.*, 1994) ou o aumento da actividade da LH (Mowri H.O. *et al.* 1992), enquanto outros efeitos podem ser prejudiciais como a inibição da LCAT (Lagrost L. *et al.*, 1995) ou da captação hepática de colesterol (Lagrost L. *et al.*, 1995).

1.2.4. Apolipoproteína A-IV

A apolipoproteína A-IV é protectora relativamente ao desenvolvimento de aterosclerose pois participa no TRC (Stein O. *et al.*, 1986) activando a LCAT (Steinmetz A. *et al.*, 1985), aumentando a actividade da CETP (Guyard-Dangremont V. *et al.*, 1994) e podendo participar na ligação e captação do HDL pelos hepatócitos (Dvorin E. *et al.*, 1986).

Estudos *in vivo* mostraram que a aterosclerose foi inibida pela sobre-expressão do gene de apo A-IV humano em ratos (Cohen R.D. *et al.*, 1997).

Um estudo sugere evidências convincentes de uma relação entre níveis baixos de apo A-IV e DAC em duas populações de étnias diferentes (Kronenberg F. *et al.*, 2000). Pacientes asiático-indianos demonstraram níveis mais baixos de apo A-IV comparativamente aos caucasianos. Estas diferenças relativas entre grupos étnicos são provavelmente explicadas pela diferente dieta alimentar que influencia as suas concentrações.

Foi recentemente demonstrado que a indução por dieta da sobre-expressão da apo A-IV pode proteger contra lesões da aorta (Duverger N. *et al.*, 1996; Cohen R.D. *et al.*, 1997).

Outro efeito anti-aterogénico da apo A-IV é a sua capacidade de actuar como antioxidante endógeno (Qin X. *et al.*, 1998).

1.2.5. Apolipoproteína A-V

Parece haver uma relação inversa entre a presença de apo A-V e os níveis plasmáticos de TG. Evidências sugerem que esta apo pode reduzir os níveis de TG (Zhao S.P. *et al.*, 2007). Estudos feitos em ratinhos mostraram que as suas concentrações de TG se encontravam cerca de 4 vezes aumentadas quando estes apresentavam deficiência do gene endógeno codificante de apo A-V (Pennacchio L.A. *et al.*, 2001). Por outro lado, verificou-se uma redução de cerca de 65% dos níveis de apo A-V, por expressão do seu gene codificante humano (Pennacchio L.A. *et al.*, 2001). Deste modo, mutações no gene codificante da apo A-V (gene *APOA5*) estão associadas com o aumento de níveis plasmáticos de TG e conseqüente aumento do risco de DCV (Pennacchio L.A. *et al.*, 2002). Estas mutações têm sido também associadas a doenças coronárias e outras manifestações de aterosclerose (Laurila P.P. *et al.*, 2010). Alguns dados demonstraram que variantes do gene *APOA5* podem estar relacionadas com a diminuição ou redução do peso corporal (Pamir N. *et al.*, 2009). Mais ainda, a sobre-expressão de apo A-V atrasa o aparecimento de aterosclerose.

Em pacientes com angina estável verifica-se uma baixa concentração plasmática de apo A-V acompanhada por níveis plasmáticos aumentados de TG (Huang X.S. *et al.*, 2009). Estes resultados demonstram a relação inversa entre estas duas moléculas. No entanto, em pacientes com síndrome coronário agudo (SCA) em que os níveis de apo A-V estão aumentados, a concentração desta apolipoproteína foi positivamente correlacionada com os níveis de TG (Huang X.S. *et al.*, 2009). Isto sugere que provavelmente o metabolismo de apo A-V e seus efeitos na regulação dos TG possam sofrer alterações durante o SCA. O metabolismo de apo A-V durante o SCA pode ser afectado pelo estado inflamatório. Clinicamente, o SCA, incluindo angina instável e enfarte agudo do miocárdio, é um evento cardiovascular resultante da ruptura da placa aterosclerótica, seguido de inflamação associada com resposta de fase aguda. A apo A-V é uma proteína de fase aguda que se eleva no plasma durante a inflamação aguda (Huang X.S. *et al.*, 2009).

1.2.6. Apolipoproteína B/Apolipoproteína A-I como indicador de risco de DCV

Na última década, a atenção tem-se voltado para a determinação da concentração sanguínea das apolipoproteínas B e A-I, que representam com mais exactidão o número das partículas aterogénicas (Forti N. *et al.*, 2007). A apo B é um componente das lipoproteínas aterogénicas (LDL, IDL, VLDL e Lp (a)) e a apo A-I actua como principal apo anti-aterogénica do HDL, actuando como protectora (Walldius G. *et al.*, 2006).

A razão apo B/apo A-I é um novo e forte parâmetro na avaliação do risco de DCV sendo também importante para a escolha da terapêutica a aplicar. Isto resulta de que altos níveis de apo-B reflectem a presença de partículas aterogénicas enquanto valores plasmáticos altos de apo A-I são um índice das partículas anti-aterogénicas. Os níveis plasmáticos destas apolipoproteínas têm sido descritos como melhores indicadores de DCV do que as lipoproteínas (Lan Hsia S.L. *et al.*, 2000), sendo que quanto menor a razão apo B/apo A-I, menor é o risco de DCV (Walldius G. *et al.*, 2001). Consideram-se como risco valores da razão apo B/apo A-I superiores a 0,9 g/L no homem e 0,8 g/L na mulher (Lima L.M. *et al.*, 2005). Quanto maior esta razão, maior é a quantidade de colesterol a circular no plasma, havendo maior probabilidade de este se depositar na parede arterial provocando aterosclerose e risco de DCV. Quanto menor a razão, menor é a deposição do colesterol, maior é o TRC e menor o risco de DCV.

Valores elevados na razão apo B/apo A-I são frequentemente encontrados em indivíduos obesos. A perda de peso e um bom regime alimentar são estratégias importantes no tratamento de indivíduos com obesidade, hiperlipidemias e risco de DCV. Alterações na dieta podem reduzir a razão apo B/apo A-I, embora moderadamente e se adoptada por longos períodos de tempo (Walldius G. *et al.*, 2001).

A razão apo B/apoA-I constitui uma vantagem para a determinação do risco de DCV porque pode ser determinada directamente por meio de técnicas padronizadas e validadas internacionalmente, a sua medição não requer jejum, mostra de uma forma simples o balanço do TRC, e reflecte os dois lados do risco: o aterogénico (apo B) e o anti-aterogénico (apo A-I). Mas mesmo havendo tantos estudos comprovando que esta razão é um melhor e mais eficiente indicador no risco de DCV, é claramente reconhecido que há um problema pedagógico em mudar as mentalidades de pacientes,

médicos e outros profissionais de saúde em considerar as apo(a) como um indicador mais fiável, mais sensível e específico e mais direccionado para a escolha adequada da melhor terapia alvo (Walldius G. *et al.*, 2006).

1.3. Quantificação

1.3.1. Apolipoproteína (a)

A melhor abordagem para avaliar o risco cardiovascular associado a Lp(a) é determinar as isoformas da apo (a) circulantes (Kronenberg F. *et al.*, 1999). A quantificação destas isoformas no plasma pode ser feita por electroforese (SDS-PAGE) (Anglés-Cano E. *et al.*, 1999). O número de cada isoforma de apo (a) pode ser determinado relativamente a uma curva padrão (feita pela migração relativa de cinco isoformas recombinantes de apo (a) contra o logaritmo do número de unidades kringle) (Baños-González M.A. *et al.*, 2010).

Com o objectivo de caracterizar o tamanho das isoformas de apo (a), diversos estudos procedem à comparação de apo (a) e apo B-100 através da velocidade de migração em gel de agarose, outros trabalhos avaliam o número de repetições de KIV₂ (e ainda outros determinam o peso molecular da apo (a) (Erqou S. *et al.*, 2010).

Pessoas com 22 ou menos repetições de KIV₂ ou com apo (a) com peso molecular inferior a 640 kDa têm um maior risco de DCV (Erqou S. *et al.*, 2010).

1.3.2. Apolipoproteína A-I

A determinação da Apo A-I é directa, automatizada, padronizada pela Organização Mundial de Saúde e Federação Internacional de Química Clínica (WHO-IFCC), com coeficiente de variação pequeno e não requer jejum.

O método utilizado envolve a separação de proteínas por SDS-PAGE, sendo a quantificação de apo A-I determinada por immunoblotting (Higuchi K. *et al.*, 1995).

Consideram-se indesejáveis valores de apo A-I inferiores a 1,2 g/L na população geral ou menores do que 1,15 e 1,25 g/L em respectivamente homens e mulheres. O coeficiente de variação é de 2,4% (o de HDL \leq 4,0%) e a variação diária individual é de 6,5% (Forti N. *et al.*, 2007).

1.3.3. Apolipoproteína A-II

A determinação de apo A inclui A-I e A-II. Na prática, determina-se somente a concentração de apo A-I, cujo método já está padronizado pela WHO-IFCC.

1.3.4. Apolipoproteína A-IV

O nível plasmático de apo A-IV é de cerca de 15 mg/dL (Kronenberg F. *et al.*, 2000).

Após um jejum de 12 horas, é recolhido sangue venoso em tubos contendo EDTA. O plasma é isolado e congelado a -70°C antes da análise (6 a 12 semanas). As concentrações de apo A-IV no plasma são determinadas usando um ensaio imunoenzimático com anticorpo policlonal. Plasma com conteúdo conhecido de apo A-IV (quantificado por cromatografia líquida de alta pressão) serve como padrão para calibração (Kronenberg F. *et al.*, 1994).

1.3.5. Apolipoproteína A-V

As amostras de sangue obtêm-se após um jejum de 12 horas e armazenam-se a -80°C até análise. A concentração plasmática de apo A-V é quantificada por um ensaio imunoenzimático (ELISA) com anticorpos monoclonais (Huang X.S. *et al.*, 2009).

IV. TRATAMENTO

1. Intervenções não farmacológicas

1.1. Exercício Aeróbio

Em mulheres adultas jovens, a actividade física moderada demonstrou o aumento significativo de HDL ao longo de seis meses (Duncan J.J. *et al.*, 1991). Numa população de homens e mulheres com idades compreendidas entre os 50-65 anos, uma maior frequência de exercício físico resultou em níveis mais elevados de HDL (Kraus W.E. *et al.*, 2002). No espaço de tempo curto de um mês de exercício verificou-se o predomínio dos benefícios anti-inflamatórios do HDL (Roberts C.K. *et al.*, 2006).

1.2. Dieta

O consumo de gordura saturada, ao contrário de gorduras polinsaturadas (óleos de peixe, óleo de semente de uva) e monoinsaturadas (óleo de oliva e óleo de canola), promove a aterosclerose (Kushi L.H. *et al.*, 1985). Uma dieta rica em gordura saturada diminui a capacidade de protecção do endotélio conferida pelo HDL (West S.G. *et al.*, 2001). Em contraste, uma dieta rica em gordura polinsaturada aumenta essa capacidade de protecção (Perez-Jimenez F. *et al.*, 2002). Dietas pobres em gordura diminuem com a mesma taxa o LDL e o HDL (Perez-Jimenez F. *et al.*, 2002). Já as gorduras monoinsaturadas reduzem a taxa de LDL sem afectar o HDL (Kris-Etherton P.M. *et al.*, 1999) e as gorduras polinsaturadas (óleo de peixe, óleo de semente de uva) podem levar ao aumento dos níveis de HDL (Lichtenstein A.H. *et al.*, 2003).

Mais ainda, foi observado quer nos EUA quer na Europa o efeito favorável de alimentos de baixo índice glicémico sobre os aumentos nos níveis de HDL (Frost G. *et al.*, 1999; Ford E. *et al.*, 2001).

1.3. Perda de Peso

A obesidade está associada a baixos níveis de HDL e triglicéridos elevados (Wood P.D. *et al.*, 1988). O efeito da perda de peso resultante de restrição calórica e a prática de

exercício físico regular são particularmente benéficos para situações de excesso de peso ou obesidade de homens ou mulheres, uma vez que levam a efeitos favoráveis sobre os níveis de HDL (Wood P.D. *et al.*, 1991).

1.4. Abstinência Tabágica

Um estudo mostrou que o tabagismo é responsável por um decréscimo nos níveis de HDL de 4 mg/dL em homens e 6 mg/dL nas mulheres (Garrison R.J. *et al.*, 1978). Uma meta-análise demonstrou que os fumadores têm geralmente um nível de HDL cerca de 9% inferior e de apo A-I cerca de 6% menor comparativamente a não fumadores (Craig W.Y. *et al.*, 1989).

O fumo do tabaco leva ainda a alterações como o aumento da actividade da CETP e consequentemente aumento da transferência de ésteres de colesterol do HDL para a apo B, presente em lipoproteínas aterogénicas (Dullaart R.P. *et al.*, 1994).

Estudo de Maeda K. *et al.* (2003) verificou que quando os participantes deixaram de fumar, os níveis do HDL aumentaram cerca de 4 mg/dL, não havendo efeito significativo no CT, LDL ou TG. Além disso, verificou-se um aumento da apo A-I com a cessação tabágica (Richard F. *et al.*, 1997).

1.5. Álcool

A ingestão de álcool está associada ao aumento dos índices de mortalidade e de morbidade cardiovascular (Klatsky A.L. *et al.*, 1981). No entanto, o consumo moderado de álcool parece ter um efeito protector sobre DCC (Colditz G.A. *et al.*, 1985). Parte desta protecção pode ser mediada por um aumento associado ao HDL (Hartung G.H. *et al.*, 1983). Um aumento em ambas as subfracções HDL₂ e HDL₃ é observado com o consumo moderado de álcool (Gaziano J.M. *et al.*, 1993). Um estudo demonstrou que todas as formas de álcool (cerveja, vinho, bebidas espirituosas) têm um efeito cardioprotector (Rimm E.B. *et al.*, 1996), no entanto os dados sugerem que o consumo de vinho fornece mais protecção (Gronbaek M. *et al.*, 2000). Alguns destes benefícios devem-se à presença de flavonóides que funcionam como antioxidantes das lipoproteínas (Constant J., 1997).

A recomendação de consumo de álcool para a protecção cardiovascular é limitada pelo potencial de abuso, dependência e consumo calórico.

2. Intervenções Farmacológicas

2.1. Gerais

2.1.1. Estatinas

A redução dos níveis de LDL com estatinas tem um efeito positivo sobre a ocorrência de eventos cardiovasculares por levar a uma diminuição na progressão da aterosclerose (Nissen S.E. *et al.*, 2004).

Aumentos de 5% a 15% nos níveis de HDL foram relatados com terapia de estatina (Nicholls S.J. *et al.*, 2007). No entanto, o significado clínico deste efeito não é claro. Os efeitos das estatinas sobre HDL são relativamente pequenos quando comparados com os efeitos sobre LDL. No entanto, estudos recentes revelaram que as estatinas podem levar à formação de mais partículas HDL, através da redução da transferência do colesterol do HDL (Asztalos B.F. *et al.*, 2000). Isto pode ocorrer por redução da quantidade de apo B disponível para aceitar os ésteres de colesterol e pela redução da expressão da CETP (Guerin M. *et al.*, 2000).

As estatinas podem reduzir a apo B cerca de 15 a 50% e aumentar a apo A-I em 5-15% (Walldius G. *et al.*, 2004; Rader D.J. *et al.*, 2003). Entre as estatinas testadas a rosuvastatina foi a que demonstrou um efeito mais marcado (Durrington P.N. *et al.*, 2004).

Após o tratamento com pravastatina em doentes com DAC verificou-se a diminuição da razão apo B/apo AI (Tani S. *et al.*, 2010). Este trabalho mostrou que a diminuição da razão apo B/apo A-I pela utilização de terapia com estatinas, leva a uma diminuição ou supressão da progressão da placa coronária (Tani S. *et al.*, 2010).

As atorvastatina, sinvastatina, pravastatina, lovastatina e fluvastatina (por esta ordem) levam ao aumento de HDL (Asztalos B.F. *et al.*, 2005).

2.1.2. Niacina

Actualmente, a niacina (vitamina B3) é o fármaco mais eficaz no que diz respeito ao aumento dos níveis de HDL. A niacina leva ao aumento de cerca de 15% a 35% dos níveis de HDL (Carlson L.A. *et al.*, 1989). Este efeito resulta de vários mecanismos como a inibição selectiva da depuração hepática da apo A-I de HDL e não dos ésteres de colesterol (Jin F.Y. *et al.*, 1997); a inibição directa da transferência de ésteres de colesterol do HDL via CETP para a apo B, resultante da inibição da actividade da CETP assim como da redução da sua síntese hepática (Van der Hoorn J.W. *et al.*, 2008); redução da lipólise no tecido adiposo que reduz a libertação de ácidos gordos livres para o plasma e conseqüente diminuição da absorção de ácidos gordos livres no fígado, o que leva a uma redução na síntese de TG hepáticos. Tudo isto leva à diminuição da concentração de VLDL plasmático e redução na transferência de ésteres de colesterol do HDL para o VLDL com conseqüente aumento na concentração de HDL (Karpe F. *et al.*, 2004).

A niacina quando combinada com o colestipol (um sequestrante de ácidos biliares) leva ao aumento de 43% no HDL com conseqüente regressão da aterosclerose (Brown G. *et al.*, 1990).

A combinação de niacina com fibratos também se tem vindo a mostrar eficaz, verificando-se uma redução em 26% da mortalidade com DCC (Carlson L.A. *et al.*, 1988).

Uma terapia tripla com colestiramina, gemfibrozil e niacina levou ao aumento de 36% no HDL e redução de 13,7% dos eventos cardiovasculares (Whitney E.J. *et al.*, 2005).

Pacientes com DCC e com níveis de HDL <35 mg/dL e LDL <145 mg/dL tratados com sinvastatina e niacina mostraram um aumento de 26% no HDL (HDL-Atherosclerosis Treatment Study).

2.1.3. Fibratos

Os fibratos podem reduzir o LDL em 10-20%, os TG em 25-45%, e aumentar o HDL em 10-15% (Saku K. *et al.*, 1985). Este último efeito resulta da activação do receptor

ativado proliferador do peroxissoma (PPAR- α) que leva ao aumento do TRC e da síntese hepática do HDL (Hossain M.A. *et al.*, 2008).

Os fibratos também podem reduzir a expressão do gene CETP e levar à diminuição de lipoproteínas ricas em TG disponíveis para aceitar os ésteres de colesterol (Chapman M.J. *et al.*, 2010).

No *Helsinki Heart Study*, o gemfibrozil reduziu os níveis de LDL em 11%, os TG em 35% e aumentou o HDL em 11% (Manninen V. *et al.*, 1988).

Os fibratos conduzem a menor redução dos níveis da apo B do que as estatinas (Walldius G. *et al.*, 2004). No entanto, são tão eficazes como estas ou ainda mais no aumento dos níveis da apo A-I (Durrington P.N. *et al.*, 2004). Mais ainda, pode ser obtida uma redução adicional de até cerca de 50% pela combinação de estatinas e fibratos (Durrington P.N. *et al.*, 2004).

2.1.4. Tiazolidenedionas

As tiazolidenedionas são agonistas do receptor activado proliferador do peroxissoma (PPAR- λ), um sensibilizador de insulina e um receptor nuclear envolvido na diferenciação celular, principalmente no tecido vascular e adipócitos (Auwerx J., 1999).

Uma meta-análise de 23 ensaios clínicos demonstrou que as tiazolidenedionas levaram ao aumento dos níveis de HDL em 4,6 mg/dL (pioglitazona) e em 2,7 mg/dL (rosiglitazona) (Chiquette E. *et al.*, 2004). No entanto, estas tiazolidenedionas levaram ao aumento de LDL e CT e não reduziram os TG (Chiquette E. *et al.*, 2004).

2.1.5. Glitazars

Esta é uma nova classe de agentes que se encontra em fase de avaliação. Estas drogas combinam os benefícios da activação do PPAR- α com os efeitos do sensibilizador de insulina resultantes da activação do PPAR- λ para o tratamento da síndrome metabólica.

Ragaglitazar produz um aumento de 31% no HDL e uma diminuição dos TG em 62% (Saad M.F. *et al.*, 2004). No entanto, apresenta efeitos adversos como edema, anemia e leucopenia. Foi associado ao muraglitazar, um aumento do risco de morte, eventos cardiovasculares e insuficiência cardíaca congestiva (Nissen S.E. *et al.*, 2005). O tesaglitazar, um terceiro agente desta classe, pode aumentar o HDL em 13% (Goldstein B.J. *et al.*, 2006).

2.1.6. Inibidores da CETP

Dados epidemiológicos demonstraram de forma convincente uma relação independente e inversa entre a concentração de HDL e o risco de DAC. Estudos sobre os mecanismos biológicos responsáveis por esta associação sugerem um papel importante para o componente principal do HDL, a apo A-I. Estas observações levaram ao desenvolvimento de novas terapias que aumentam os níveis plasmáticos de HDL ou apo A-I com o intuito de diminuir o risco de DAC que permanece em doentes tratados com estatinas. Entre estas novas terapias, tem atraído grande atenção o aumento de HDL por inibição da CETP.

Dois estudos foram publicados onde foi utilizado um inibidor da CETP, o torcetrapib (Nissen S.E. *et al.*, 2007; Kastelein J.J. *et al.*, 2007). Ambos os estudos mostraram um aumento de HDL (72,1 e 81,5 mg/dL), no entanto o torcetrapib não induziu a regressão na aterosclerose. Uma possível explicação para este facto diz respeito às mudanças estruturais da partícula HDL induzida pela inibição da CETP. Nestas mudanças as partículas de HDL tornam-se muito grandes podendo ser menos eficazes em exercer as suas funções anti-aterogénicas (Yvan-Charvet L. *et al.*, 2007).

Verifica-se que indivíduos com deficiência de CETP resultantes de mutações no gene correspondente têm níveis plasmáticos muito elevados do HDL e apo A-I (Brown M.L. *et al.*, 1989). Estes pacientes tendem a ter taxas mais baixas de doença aterosclerótica. No entanto, a presença de partículas HDL maiores resultantes da inibição da CETP parecia não permitir tão eficientemente o transporte reverso de colesterol (Brousseau M.E. *et al.*, 2004). Em resposta a este pressuposto, um estudo mostrou que estas partículas maiores promovem o efluxo do colesterol (Matsuura F. *et al.*, 2006). Tais

observações levaram ao conceito de que a inibição da CETP farmacológico pode favoravelmente aumentar os níveis de HDL.

A utilização de inibidores da CETP em modelos animais, usando uma variedade de diferentes estratégias farmacológicas resultou num aumento dos níveis de HDL e atenuação da aterosclerose (Whitlock M.E. *et al.*, 1989).

Em pacientes que receberam torcetrapib verificou-se um aumento de 72,1% no HDL, uma diminuição de 24,9% no LDL e uma diminuição de 9% nos TG (Barter P.J. *et al.*, 2007).

Dalcetrapib e anacetrapib são também outros inibidores da CETP.

2.1.7. Infusão de HDL reconstituído

Infusões a curto prazo de HDL reconstituído têm sido utilizadas como terapia para o aumento do TRC. As infusões de HDL também podem aumentar a biodisponibilidade do óxido nítrico para protecção endotelial (Spieker L.E. *et al.*, 2002).

Num pequeno estudo com indivíduos saudáveis, estas infusões intravenosas promoveram o TRC (Nanjee M.N. *et al.*, 2001). Há ainda evidências que infusões de HDL promovem uma melhoria no ateroma coronário (Tardif J.C. *et al.*, 2007).

2.2. Específicas

2.2.1. Estrogénios

Não há nenhuma terapia que permita directamente diminuir os níveis de Lp(a) ou prevenir a aterosclerose induzida pelos elevados níveis de Lp(a). Logo, é importante desenvolver novas terapias para a prevenção da aterosclerose mesmo na presença de níveis elevados de Lp(a). O estudo de Nakagami F. *et al.* (2010) teve como objectivo determinar o efeito do estrogénio nos níveis de Lp(a) e no remodelamento vascular induzido pela Lp(a). Este estudo mostrou que os estrogénios reduzem os níveis de Lp(a)

no plasma. Este estudo indica que a Lp(a) é um alvo potencial na prevenção de eventos cardiovasculares da terapia de reposição hormonal (TRH) (Nakagami F. *et al.*, 2010).

O gene codificante da apo (a) contém um local de ligação para o estrogénio. A ligação deste ao ADN reduz os níveis de mRNA de apo (a) no fígado e os níveis de apo (a) plasmáticos (Boffelli D. *et al.*, 1999; Zysow B.R. *et al.*, 1997).

A deficiência em estrogénios causada por uma ovariectomia levou a um aumento da Lp(a) e a reposição hormonal com 17 β -estradiol reverteu esta mudança (Nakagami F. *et al.*, 2010).

2.2.2. Infusão de Apolipoproteína A-I Milano

Em 1980, foram descritas 40 pessoas de uma pequena vila no norte de Itália chamada Limone sul Garda, que tinham níveis muito baixos de HDL (10 a 30 mg/dL). No entanto, tinham uma carga de doença aterosclerótica reduzida e vidas mais longas (Franceschini G. *et al.*, 1993). Isto foi atribuído a uma mutação de um aminoácido (arginina por cisteína) na posição 173 da apo A-I, denominada apolipoproteína A-I Milano, que permite a formação de um dímero por ligação bissulfito (Franceschini G. *et al.*, 1993).

Infusões de apo A-I Milano recombinante em animais, demonstraram regressão da aterosclerose, que pode ocorrer em menos de 48 horas (Chiesa G. *et al.*, 2003). Esta terapia foi testada em humanos. Os testes mostraram que o fornecimento de infusões desta apo em 57 pacientes reduz significativamente a incidência de ateroma coronário (Nissen S.E. *et al.*, 2003).

2.2.3. Miméticos da Apolipoproteína A-I

A apo A-I é uma proteína com 243 aminoácidos, constituída por uma variedade de hélices anfipáticas (Phoenix D.A. *et al.*, 2002). O TRC é mediado pelas propriedades destas hélices anfipáticas (Remaley A.T. *et al.*, 2003). A estratégia adoptada com o intuito de aumentar o TRC, passa pelo desenvolvimento de péptidos mais pequenos que mantêm tal actividade, tendo sido o péptido mimético 18A o primeiro a ser

desenvolvido (Anantharamaiah G.M. *et al.*, 1985). Este péptido é constituído por 18 aminoácidos, e apesar de não partilhar uma sequência homóloga com a apo A-I, pode formar uma hélice anfipática semelhante (Anantharamaiah G.M. *et al.*, 1985). Várias modificações têm sido desenvolvidas, mas a mais estudada é a 4F, que é uma versão do péptido 18A dimerizado com 2 substituições de fenilalanina (Remaley A.T. *et al.*, 2003).

O fornecimento do péptido 4F activo por via oral a ratinhos diminuiu lesões ateroscleróticas e promoveu o TRC (Navab M. *et al.*, 2002). Dados sugerem que este péptido pode ser seguro em seres humanos com DCC (Bloedon L.T. *et al.*, 2008). Apesar de este péptido não alterar os níveis de lipoproteínas, pode melhorar o índice de HDL anti-inflamatório, mas novos estudos clínicos são necessários para esclarecer este efeito.

2.2.4. Activadores de Apolipoproteína A-I

Recentemente, uma nova partícula chamada RVX-208, que aumenta a transcrição de gene codificante da apolipoproteína A-I foi anunciada (Krimbou L. *et al.*, 2007). O objectivo da estratégia de utilização destes activadores é promover o TRC, regulado pela apo A-I (Krimbou L. *et al.*, 2008).

V. CONCLUSÃO

As DCVs são apontadas como a principal causa de morte nos países desenvolvidos. Vários estudos comprovam que através de meios de prevenção correctos é possível diminuir o número de vítimas de DCV e, com isso baixar também a taxa de mortalidade.

Para a prevenção e reabilitação das DCVs não podemos procurar implementar uma terapêutica que aponte para uma única causa primordial. Sabe-se que as DCVs estão associadas a múltiplos factores de risco que necessitam de um controlo rigoroso, por conseguinte, o tratamento deverá ser administrado em função do perfil de risco apresentado pelo indivíduo.

Tabagismo, hábitos alimentares errados e a falta de exercício físico são os principais factores de risco para o desenvolvimento de DCV. Assim é preciso actuar de forma primordial sobre estes indivíduos, abrangendo não só os indivíduos com DCV ou em risco eminente do seu desenvolvimento, mas também toda a população, agindo de forma a prevenir o risco de aparecimento.

Sabe-se que, de uma forma geral, o conhecimento adquirido pelos indivíduos acerca dos factores de risco para a DCV é vago. Logo, deve-se apostar em mais e melhor informação e formação de forma a diminuir as taxas de morbilidade e mortalidade causadas pelas DCVs.

A capacidade de intervenção dos farmacêuticos junto da sociedade muito tem contribuído para o progresso de Portugal e para o bem-estar dos cidadãos, nomeadamente no que diz respeito à monitorização e prevenção de DCV. Logo, o país deve apostar e investir no reforço das competências dos farmacêuticos e no alargamento da sua intervenção no sistema de saúde, em benefício dos cidadãos (ordem farmaceuticos.pt).

Os níveis plasmáticos de apos têm sido descritos como sendo mais úteis na previsão de incidência de DCV do que os níveis de lipoproteínas plasmáticas, porque as

concentrações plasmáticas de apo(a) são geneticamente determinadas e sofrem pouca influência de variáveis biológicas.

A apo(a) por ser estruturalmente homóloga do plasminogénio, é considerada um inibidor fisiológico deste, levando a um estado de pré-coagulação. É por esta razão considerada aterogénica, sendo um factor de risco para DCV. Isoformas mais pequenas desta apo(a) estão inversamente relacionadas com a concentração de Lp(a), ou seja, níveis elevados de Lp(a) resultantes de isoformas mais pequenas de apo(a) levam a maior risco de DCV. Indivíduos com isoformas mais pequenas de apo(a) têm um risco aproximadamente duas vezes maior de desenvolver DCC ou AVC isquémico do que aquelas que apresentam isoformas maiores.

A apo A-I está envolvida no metabolismo da partícula HDL, participando no TRC e na transformação de HDL nascente/discoidal em maduro desencadeada pela activação da enzima LCAT. Estudos demonstraram que a apo A-I reduz o desenvolvimento da aterosclerose. Este efeito pode estar relacionado com a sua capacidade de promover o efluxo do colesterol das células, o primeiro passo no TRC. A apo A-I actua então como proteína anti-aterogénica. Vários estudos revelaram uma relação entre os baixos níveis de HDL e de apo A-I e o aumento de incidência de DCV.

Estudos feitos relativamente a apo A-II, demonstram que esta é capaz de inibir a LCAT, inibir a actividade da CETP e inibir a captação hepática de colesterol. No que diz respeito ao efeito da apo A-II na actividade da LH os resultados são controversos. Como resultado de todas as alterações metabólicas descritas, a acção da apo A-II pode inibir o efluxo do colesterol celular no metabolismo do HDL e conseqüentemente aumentar o risco de formação de lesão aterosclerótica.

Está claramente demonstrada a relação inversa entre HDL e os níveis plasmáticos de apo A-I com o desenvolvimento de DCC na população em geral, no entanto não está clara a relação entre apo A-II e o risco de DCC.

Foi sugerido que a apo A-IV é uma apo anti-aterogénica, uma vez que participa no TRC, activando a LCAT, aumentando a actividade da CETP e participando na ligação e captação de HDL pelos hepatócitos.

Evidências sugerem que a apo A-V pode reduzir os níveis de TG. Verifica-se que quando há mutações no gene codificante da apo A-V, os níveis de TG estão aumentados e conseqüentemente aumenta o risco de DCV.

A razão apo B/apo A-I é um novo e forte parâmetro na avaliação do risco de DCV sendo também importante para a escolha da terapêutica a aplicar.

Relativamente aos tratamentos existentes para dislipidemias, verifica-se que intervenções no estilo de vida ajudam, embora modestamente, no aumento dos níveis de HDL e na redução dos níveis de LDL. Para melhores resultados é necessário recorrer a terapias farmacológicas, havendo vários fármacos disponíveis, que devem ser criteriosamente escolhidos dependendo do paciente.

VI. BIBLIOGRAFIA

- Abramson, J.L. Vaccarino, V. (2002). Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med*, 162(11), pp. 1286-1292.
- Alborn, W.E. Johnson, M.G. Prince, M.J. Konrad, R.J. (2006). Definitive N-terminal protein sequence and further characterization of the novel apolipoprotein A5 in human serum. *Clin Chem*, 52 (3), pp. 514-517.
- Anantharamaiah, G.M. Jones, J.L. Brouillette, C.G. Schmidt, C.F. Chung, B.H. Hughes, T.A. Bhowm, A.S. Segrest, J.P. (1985). Studies of synthetic peptide analogs of amphipathic helix, Structure of complexes with dimyristoyl phosphatidylcholine. *J Biol Chem*, 260(18), pp. 10248-10255.
- Anglés-Cano, E. de la Peña Díaz, A. Loyau, S. (2001). Inhibition of fibrinolysis by lipoprotein (a). *Ann NY Acad Sci*, 936, pp. 261-275.
- Anglés-Cano, E. Loyau, S. Cardoso-Saldaña, G. Couderc, R. Gillery, P. (1999). A novel kringle-4 number-based recombinant apo[a] standard for human apo[a] phenotyping. *J Lipid Res*, 40(2), pp. 354-359.
- Asztalos, B.F. Collins, D. Cupples, A. Demissie, S. Horvath, K.V. Bloomfield, H.E. Robins, S.J. Schaefer, E.J. (2005). Value of high-density lipoprotein (HDL) subpopulations in predicting recurrent cardiovascular events in the veterans affairs HDL Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25(10), pp. 2185-2191.
- Asztalos, B.F. Roheim, P.S. Milani, R.L. Lefevre, M. McNamara, J.R. Horvath, K.V. Schaefer, E.J. (2000). Distribution of ApoAI-containing HDL subpopulations in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20(12), pp. 2670-2676.
- Auwerx, J. (1999). PPARgamma, the ultimate thrifty gene. *Diabetologia*, 42(9), pp. 1033-1049.
- Baños-González, M.A. Peña-Duque, M.A. Anglés-Cano, E. Martínez-Rios, M.A. Bahena, A. Valente-Acosta, B. Cardoso-Saldaña, G. Angulo-Ortíz, J. de la Peña-Díaz, A. (2010). Apo (a) phenotyping and long-term prognosis for coronary artery disease, *Clinical Biochemistry*, 43(7-8), pp. 640-644.
- Barbaras, R. Puchois, P. Fruchart, J.C. Ailhaud, G. (1987). Cholesterol efflux from cultured adipose cells is mediated by LpAI particles but not by LpAI:AII particles. *Biochem Biophys Res Commun*, 142(1), pp. 63-69.

- Barbaras, R. Puchois, P. Fruchart, J.C. Pradines-Figueres, A. Ailhaud, G. (1990). Purification of an apolipoprotein A binding protein from mouse adipose cells. *Biochem J*, 269(3), pp. 767-773.
- Barter, P.J. (2002). Hugh Sinclair lecture: the regulation and remodelling of HDL by plasma factors. *Atheroscler Suppl.*, 3(4), pp. 39-47.
- Barter, P.J. Ballantyne, C.M. Carmena, R. Castro Cabezas, M. Chapman, M.J. Couture, P. de Graaf, J. Durrington, P.N. Faergeman, O. Frohlich, J. Furberg, C.D. Gagne, C. Haffner, S.M. Humphries, S.E. Jungner, I. Krauss, R.M. Kwiterovich, P. Marcovina, S. Packard, C.J. Pearson, T.A. Reddy K.S. Rosenson, R. Sarrafzadegan, N. Snideman, A.D. Stalenhoef, A.F. Stein, E. Talmud, P.J. Tonkin, A.M. Walldius, G. Williams, K.M. (2006). Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med*, 259(3), pp. 247-258.
- Barter, P.J. Caulfield, M. Eriksson, M. Grundy, S.M. Kastelein, J.J. Komaida, M. Lopez-Sendon, J. Mosca, L. Tardif, J.C. Waters, D.D. Shear, C.L. Revkin, J.H. Buhr, K.A. Fisher, M.R. Tall, A.R. Brewer, B. (2007). Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*, 357(21), pp. 2109-2122.
- Barter, P.J. Rye, K.A. (2006). The rationale for using apoA-I as a clinical marker of cardiovascular risk. *J Intern Med*, 259(5), pp. 447-454.
- Bloedon, L.T. Dunbar, R. Duffy, D. Pinell-Salles, P. Norris, R. DeGroot, B.J. Mowa, R. Navab, M. Fogelman, A.M. Rader, D.J. (2008). Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of oral apoA-I mimetic peptide D-4F in high-risk cardiovascular patients. *J Lipid Res*, 49(6), pp. 1344-1352.
- Boffelli, D. Zajchowski, D.A. Yang, Z. Lawn, R.M. (1999). Estrogen modulation of apolipoprotein(a) expression. Identification of a regulatory element. *J Biol Chem*, 274(22), pp. 15569-15574.
- Brewer, H.B.Jr. Lux, S.E. Ronan, R. John, K.M. (1972). Amino acid sequence of human apoLp-Gln-II (apoA-II), an apolipoprotein isolated from the high-density lipoprotein complex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 69(5), pp. 1304-1308.
- Brewer, H.B.Jr. Ronan, R. Meng, M. Bishop, C. (1986). Isolation and characterization of apolipoproteins A-I, A-II, and A-IV. *Methods Enzymol*, 128, pp. 223-246.
- Brinton, E.A. Eisenberg, S. Breslow, J.L. (1989). Elevated high density lipoprotein cholesterol levels correlate with decreased apolipoprotein A-I and A-II fractional catabolic rate in women. *J Clin Invest*, 84(1), pp. 262-269.

- Brouillette, C.G. Anantharamaiah, G.M. Engler, J.A. Borhani, D.W. (2001). Structural models of human apolipoprotein A-I: a critical analysis and review. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1531(1-2), pp. 4-46.
- Brousseau, M.E. Schaefer, E.J. Wolfe, M.L. Bloedon, L.T. Digenio, A.G. Clark, R.W. Mancuso, J.P. Rader, D.J. (2004). Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med*, 350(15), pp. 1505-1515.
- Brown, G. Albers, J.J. Fisher, L.D. Schaefer, S.M. Ln, J.T. Kaplan, C. Zhao, X.Q. Bisson, B.D. Fitzpatrick, V.F. Dodge, H.T. (1990). Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med*, 323(19), pp. 1289-1298.
- Brown, M.L. Inazu, A. Hesler, C.B. Agellon, L.B. Mann, C. Whitlock, M.E. Marcel, Y.L. Mine, R.W. Koizumi, J. Mabuchi, H. Takeda, R. Tall, A.R. (1989). Molecular basis of lipid transfer protein deficiency in a family with increased high-density lipoproteins. *Nature*, 342(6248), pp. 448-451.
- Carlson, L.A. Hamsten, A. Asplund, A. (1989). Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. *J Intern Med*, 226(4), pp. 271-276.
- Carlson, L.A. Rosenhamer, G. (1988). Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand*, 223(5), pp. 405-418.
- Carneiro, J.R.I. Kushnir, M.C. Clemente, E.L.S. Brandão, M.G. Gomes, M.B. (2000). Obesidade na adolescência: fator de risco para complicações clínico-metabólicas. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 44(5), pp. 390-396.
- Castro, G.R. Nihoul, L.P. Dengremont, C. de Geitère, C. Delfly, B. Tailleux, A. Fievet, C. *et al.* (1997). Cholesterol efflux, lecithin-cholesterol acyltransferase activity, and pre-beta particle formation by serum from human apolipoprotein A-I and apolipoprotein A-I/apolipoprotein A-II transgenic mice consistent with the latter being less effective for reverse cholesterol transport, *Biochemistry*, 36, pp. 2243-2249.
- Castro, R. Rivera, I. Struys, E.A. Jansen, E.E. Ravasco, P. Camilo, M.E. Blom, H.J. Jakobs, C. Tavares de Almeida, I. (2003). Increased homocysteine and S-adenosylhomocysteine concentrations and DNA hypomethylation in vascular disease. *Clin Chem*, 49(8), pp. 1292-1296.
- Chapman, M.J. Le Goff, W. Guerin, M. Kontush, A. (2010). Cholesteryl ester transfer protein: at the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates,

- niacin, and cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Eur Heart J*, 31(2), pp. 149-164.
- Chiesa, G. Sirtori, C.R. (2003). Recombinant apolipoprotein A-I (Milano): a novel agent for the induction of regression of atherosclerotic plaques. *Ann Med*, 35(4), pp. 267-273.
- Chiquette, E. Ramirez, G. Defronzo, R. (2004). A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med*, 164(19), pp. 2097-2104.
- Cohen, R.D. Castellani, L.W. Qiao, J.H. Van Lenten, B.J. Lusis, A.J. Reue, K. (1997). Reduced aortic lesions and elevated high density lipoprotein levels in transgenic mice overexpressing mouse apolipoprotein A-IV. *J Clin Invest*, 99(8), pp. 1906-1916.
- Colditz, G.A. Branch, L.G. Lipnick, R.J. Willett, W.C. Rosner, B. Posner, B. Hennekens, C.H. (1985). Moderate alcohol and decreased cardiovascular mortality in an elderly cohort. *Am Heart J*, 109(4), pp. 886-889.
- Constant, J. (1997). Alcohol, ischemic heart disease, and the French paradox. *Coron Artery Dis*, 8(10), pp. 645-649.
- Craig, W.Y. Palomaki, G.E. Haddow, J.E. (1989). Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ*, 298(6676), pp. 784-788.
- Deeb, S.S. Takata, K. Peng, R.L. Kajiyama, G. Albers, J.J. (1990). A splice-junction mutation responsible for familial apolipoprotein A-II deficiency. *Am J Hum Genet*, 46(4), pp. 822-827.
- Demant, T. Packard, C.J. Demmelmair, H. Stewart, P. Bedynek, A. Bedford, D. Seidel, D. Shepherd, J. (1996). Sensitive methods to study human apolipoprotein B metabolism using stable isotope-labelled amino acids. *Am J Physiol*, 270(6 Pt 1), pp. E1022-1036.
- Dong, C. Yoon, W. Goldschmidt-Clermont, P.J. (2002). DNA methylation and atherosclerosis. *J Nutr*, 132(8 Suppl), pp. 2406S-2409S.
- Dudman, N.P. (1999). An alternative view of homocysteine. *Lancet*, 354(9195), pp. 2072-2074.
- Dullaart, R.P. Hoogenberg, K. Dikkeschei, B.D. van Tol, A. (1994). Higher plasma lipid transfer protein activities and unfavorable lipoprotein changes in cigarette-smoking men. *Arterioscler Thromb*, 14(10), pp. 1581-1585.

- Duncan, J.J. Gordon, N.F. Scott, C.B. (1991). Women walking for health and fitness. How much is enough? *JAMA*, 266(23), pp. 3295-3299.
- Durand, P. Prost, M. Loreau, N. Lussier-Cacan, S. Blache, D. (2001). Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Lab Invest*, 81(5), pp. 645-672.
- Durrington, P.N. Tuomilehto, J. Hamann, A. Kallend, D. Smith, K. (2004). Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patients with combined hyperlipidaemia. *Diabetes Res Clin Pract*, 64(2), pp. 137-151.
- Duverger, N. Tremp, G. Caillaud, J.M. Emmanuel, F. Castro, G. Fruchart, J.C. Steinmetz, A. Denèfle, P. (1996). Protection against atherogenesis in mice mediated by human apolipoprotein A-IV. *Science*, 273(5277), pp. 966-968.
- Dvorin, E. Gorder, N.L. Benson, D.M. Gotto, A.M. Jr. (1986). Apolipoprotein A-IV. A determinant for binding and uptake of high density lipoproteins by rat hepatocytes. *J Biol Chem*, 261(33), pp. 15714-15718.
- Eggerman, T.L. Hoeg, J.M. Meng, M.S. Tombragel, A. Bojanovski, D. Brewer, H.B.Jr. (1991). Differential tissue-specific expression of human apoA-I and apoA-II. *J Lipid Res*, 32(5), pp. 821-828.
- Ellison, R.C. Zhang, Y. Qureshi, M.M. Knox, S. Arnett, D.K. Province, M.A (2004). Lifestyle determinants of high-density lipoprotein cholesterol: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am Heart J*, 147(3), pp. 529-535.
- Erqou, S. Thompson, A. Angelantonio, E. Saleheen, D. Kaptoge, S. Marcovina, S. Danesh, J. (2010). Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants, *Journal of the American College of Cardiology*, 55 (19), pp. 2160-2167.
- Fielding, C.J. Shore, V.G. Fielding, P.E. (1972). A protein cofactor of lecithin:cholesterol acyltransferase. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 46(4), pp. 1493-1498.
- Ford, E. Liu, S. (2001). Glycemic index and serum high-density lipoprotein cholesterol concentration among United States adults. *Arch Intern Med*, 161(4), pp. 572-576.
- Forti, N. Diament, J. (2007). Apolipoproteína B e A-I: factores de risco cardiovascular?, *Revista da Associação Médica Brasileira*, 53 (3), pp. 276-282.
- Franceschini, G. Sirtori, C.R. Capurso, A. Weisgraber, K.H. Mahley, R.W. (1993). A-I Milano apolipoprotein: decreased high density lipoprotein cholesterol levels with

- significant lipoprotein modifications and without clinical atherosclerosis in an Italian family. *J Clin Invest*, 91, pp. 1445-1152.
- Francone, O.L. Gong, E.L. Ng, D.S. Fielding, C.J. Rubin, E.M. (1995). Expression of Human lecithin-cholesterol acyltransferase in transgenic mice. Effect of human apolipoprotein AI and human apolipoprotein aII on plasma lipoprotein cholesterol metabolism, *Journal Clinical Investigation*, 96(3), pp. 1440-1448.
- Frost, G. Leeds, A.A. Doré, C.J. Madeiros, S. Brading, S. Dornhorst, A. (1999). Glycaemic index as a determinant of serum HDL-cholesterol concentration. *Lancet*, 353(9158), pp. 1045-1048.
- Fujimoto, K. Fukagawa, K. Sakata, T. Tso, P. (1993). Suppression of food intake by apolipoprotein A-IV is mediated through the central nervous system in rats. *J Clin Invest*, 91, pp. 1830-1833.
- Garrison, R.J. Kannel, W.B. Feinleib, M. Castelli, W.P. McNamara, P.M. Padgett, S.J. (1978). Cigarette smoking and HDL cholesterol: the Framingham offspring study. *Atherosclerosis*, 30(1), pp.17-25.
- Gaziano, J.M. Buring, J.E. Breslow, J.L. Goldhaber, S.Z. Rosner, B. VanDenburgh, M. Willett, W. Hennekens, C.H. (1993). Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 329(25), pp. 1829-1834.
- Goldberg, I.J. Scheraldi, C.A. Yacoub, L.K. Saxena, U. Bisgaier, C.L. (1990). Lipoprotein ApoC-II activation of lipoprotein lipase. Modulation by apolipoprotein A-IV. *J Biol Chem*, 265(8), pp. 4266-4272.
- Goldstein, B.J. Rosenstock, J. Anzalone, D. Tou, C. Ohman, K.P. (2006). Effect of tesaglitazar, a dual PPAR alpha/gamma agonist, on glucose and lipid abnormalities in patients with type 2 diabetes: a 12-week dose-ranging trial. *Curr Med Res Opin*, 22(12), pp. 2575-2590.
- Grønbaek, M. Becker, U. Johansen, D. Gottschau, A. Schnohr, P. Hein, H.O. Jensen, G. Sorensen, T.I.(2000). Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. *Ann Intern Med*, 133(6), pp. 411-419.
- Grundy, S.M. Balady, G.J. Criqui, M.H. Flechter, G. Greenland, P. Hiratzka, L.F. Houston-Miller, N. Kris-Etherton, P. Krumholz, H.M. LaRosa, J. Ockene, I.S. Pearson, T.A. Reed, J. Washington, R. Smith, S.C. Jr. (1998). Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare

- professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. American Heart Association. *Circulation*, 97(18), pp. 1876-1887.
- Guerin, M. Lassel, T.S. Le Goff, W. Farnier, M. Chapman, M.J. (2000). Action of atorvastatin in combined hyperlipidemia: preferential reduction of cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL1 particles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20(1), pp. 189-197.
- Guevara, J.Jr. Knapp, R.D. Honda, S. Northup, S.R. Morrisett, J.D. (1992). A structural assessment of the apo(a) protein of human lipoprotein(a). *Proteins*, 12(2), pp. 188-199.
- Guyard-Dangremont, V. Lagrost, L. Gambert, P. (1994). Comparative effects of purified apolipoproteins A-I, A-II and A-IV on cholesteryl ester transfer protein activity. *J Lipid Res*, 35(6), pp. 982-992.
- Hartung, G.H. Foreyt, J.P. Mitchell, R.E. Mitchell, J.G. Reeves, R.S. Gotto, A.M.Jr. (1983). Effect of alcohol intake on high-density lipoprotein cholesterol levels in runners and inactive men. *JAMA*, 249(6), pp. 747-750.
- Higuchi, K. Naiki, H. Kitagawa, K. Kitado, H. Kogishi, K. Matsushita, T. Takeda, T. (1995). Apolipoprotein A-II gene and development of amyloidosis and senescence in a congenic strain of mice carrying amyloidogenic apo A-II. *Lab. Invest*, 72(1), pp. 75-82.
- Hossain, M.A. Tsujita, M. Gonzalez, F.J. Yokoyama, S. (2008). Effects of fibrate drugs on expression of ABCA1 and HDL biogenesis in hepatocytes. *J Cardiovasc Pharmacol*, 51(3), pp. 258-266.
- Hu, F.B. Leitzmann, M.F. Stampfer, M.J. Colditz, G.A. Willett, W.C. Rimm, E.B. (2001) Physical activity and television watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med*, 161(12), pp. 1542-1548.
- Huang, X.S. Zhao, S.P. Zhang, Q. Bai, L. Hu, M. (2009). Association of plasma apolipoprotein AV with lipid profiles in patients with acute coronary syndrome, *Atherosclerosis*, 204(2), pp. 99-102.
- Huang, X.S. Zhao, S.P. Zhang, Q. Bai, L. Hu, M. (2009). Elevated plasma apolipoprotein AV in acute coronary syndrome is positively correlated with triglyceride and C-reactive protein, *Chinese Medical Journal*, 122 (12), pp. 1408-1412.
- Jin, F.Y. Kamanna, V.S. Kashyap, M.L. (1997). Niacin decreases removal of high-density lipoprotein apolipoprotein A-I but not cholesterol Ester by Hep G2 cells.

- Implication for reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 17, pp. 2020-2028.
- Johnson, W.J. Kilsdonk, E.P. van Tol, A. Phillips, M.C. Rothblat, G.H. (1991). Cholesterol efflux from cells to immunopurified subfractions of human high density lipoprotein: LP-AI and LP-AI/AII. *J Lipid Res*, 32(12), pp. 1993-2000.
- Karathanasis, S.K. (1985). Apolipoprotein multigene family: tandem organization of human apolipoprotein A-I, C-III and A-IV genes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 82(19), pp. 6374-6378.
- Karpe, F. Frayn, K.N. (2004). The nicotinic acid receptor-a new mechanism for an old drug. *Lancet*, 363(9424), 1892-1894.
- Kastelein, J.J. van Leuven, S.I. Burgess, L. Evans, G.W. Kuivenhoven, J.A. Barter, P.J. Revkin, J.H. Grobbee, D.E. Riley W.A. Shear, C.L. Duggan, W.T. Bots, M.L. (2007). Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 356(16), pp. 1620-1630.
- Kelly, T. Yang, W. Chen, C.S. Reynolds, K. He, J. (2008). Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*, 32(9), pp. 1431-1437.
- Klatsky, A.L. Friedman, G.D. Siegelau, A.B. (1981). Alcohol and mortality. A ten-year Kaiser-Permanente experience. *Ann Intern Med*, 95(2), pp. 139-145.
- Koschinsky, M.L. (2004). Lipoprotein (a) and the link between atherosclerosis and trombosis. *Can J Cardiol*, 20(Suppl B), pp. 37B-43B.
- Kraus, W.E. Houmard, J.A. Duscha, B.D. Knetzger, K.J. Wharton, M.B. NcCartney, J.S. Bales, C.W. Henes, S. Samsa, G.P. Otvos, J.D. Kulkami, K.R. Slentz, C.A. (2002). Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*, 347(19), pp. 1483-1492.
- Krimbou, L. Jahagirdar, R. Ruel, I. et al. October 16, 2007. Abstract 679: oral administration of compound RVX-208 increases serum levels of ApoA-I and improves high-density lipoprotein-mediated cholesterol efflux in African green monkeys. Abstract presented at: Scientific Sessions Meeting of the American Heart Association; Orlando, FL.
- Krimbou, L. Jahagirdar, R. Bailey, D. et al. October 28, 2008. Abstract 1696: compound RVX-208 modulates HDL-C and function in non-human primates and in early (phase I) human trials. Paper presented at: Scientific Sessions Meeting of the American Heart Association; New Orleans, LA.

- Kris-Etherton, P.M. Pearson, T.A. Wan, Y. Hargrove, R.L. Moriarty, K. Fishell, V. Etherton, T.D. (1999). High-monounsaturated fatty acid diets lower both plasma cholesterol and triacylglycerol concentrations. *Am J Clin Nutr*, 70(6), pp. 1009-10015.
- Kronenberg, F. Lobentanz, E.M. König, P. Utermann, G. Dieplinger, H. (1994). Effect of sample storage on the measurement of lipoprotein(a), apolipoproteins B and A-IV, total and high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides. *J Lipid Res*, 35(7), pp. 1318-1328.
- Kronenberg, F. Kronenberg, M.F. Kiechl, S. Trenkwalder, E. Santer, P. Oberhollenzer, F. Egger, G. Utermann, G. Willeit, J. (1999). Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation*, 100(11), pp. 1154-1160.
- Kronenberg, F. Stuhlinger, M. Trenkwalder, E. Geethanjali, F.S. Pachinger, O. von Eckardstein, A. Dieplinger, H. (2000). Low apolipoprotein A-IV plasma concentrations in men with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 36(3), pp.751-757.
- Kushi, L.H. Lew, R.A. Stare, F.J. Ellison, C.R. el Lozy, M. Bourke, G. Daly, L. Graham, I. Hickey, N. Mulcahy, R. *et al.* (1985). Diet and 20-year mortality from coronary heart disease. The Ireland-Boston Diet-Heart Study. *N Engl J Med*, 312(13), pp. 811-818.
- Lagrost, L. Dengremont, C. Athias, A. de Geitere, C. Fruchart, J.C. Lailemant, C. Gambert, P. Castro, G. (1995). Modulation of cholesterol efflux from Fu5AH hepatoma cells by the apolipoprotein content of high density lipoprotein particles. Particles containing various proportions of apolipoproteins A-I and A-II. *J Biol Chem*, 270(22), pp. 13004-13009.
- Lagrost, L. Gambert, P. Boquillon, M. Lallemand, C. (1989). Evidence for high density lipoproteins as the major apolipoprotein A-IV-containing fraction in normal human serum. *J Lipid Res*, 30(10), pp. 1525-1534.
- Lamanuzzi, L.B. Mtairag el, M. Pepe, G. Anglés-Cano, E. (2004). Neutrophils stimulated by apolipoprotein(a) generate fragments that are stronger inhibitors of plasmin formation than apo(a). *Thromb Haemost*, 92(5), pp. 1066-1075.
- Lan Hsia, S. Duncan, R. Schob, A.H. Chakko, S.C. Mulingtapang, R. He, J.L. Perez, G.O. (2000). Serum levels of high-density lipoprotein phospholipids correlate

- inversely with severity of angiographically defined coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 152(2), pp. 469-473.
- Laurila, P.P. Naukkarinen, J. Kristiansson, K. Ripatti, S. Silander, K. Salomaa, V. Perola, M. Karhunen, P.J. Barter, P.J. Ehnholm, C. Peltonen, L. (2010). Genetic association and interaction analysis of USF1 and APOA5 on lipid levels and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vascr Biol*, 30(2), pp. 346-352.
- Lichtenstein, A.H. (2003). Dietary fat and cardiovascular disease risk: quantity or quality? *J Womens Health (Larchmt)*, 12(2), pp. 109-114.
- Lima, L.M. Carvalho, M.G. Soares, A.L. Lasmar, M.C. Novelli, B.A. Sousa, M.O. (2005). Correlação entre os níveis plasmáticos de apolipoproteínas A-I e B e o perfil lipídico em indivíduos com e sem diabetes *mellitus* tipo 2 e hipertensão arterial. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 41(6), pp. 411-417.
- Lowe, G.D. Yarnell, J.W. Rumley, A. Bainton, D. Sweetnam, P.M. (2001). C-reactive protein, fibrin D-dimer, and incident ischemic heart disease in the Speedwell study: are inflammation and fibrin turnover linked in pathogenesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 21(4), pp. 603-610.
- Lundman, P. Eriksson, M. Schenck-Gustafsson, K, Karpe, F. Tornvall, P. (1997). Transient triglyceridemia decreases vascular reactivity in young, healthy men without risk factors for coronary heart disease. *Circulation*, 96(10), pp. 3266-3268.
- Lusis, A.J. Taylor, B.A. Wangenstein, R.W. Leboeuf, R.C. (1983). Genetic control of lipid transport in mice. II. Genes controlling structure of high density lipoproteins. *J Biol Chem*, 258(8), pp. 5071-5078.
- Maeda, K. Noguchi, Y. Fukui, T. (2003). The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med*, 37(4), pp. 283-290.
- Mahlbergm, F.H. Rothblat, G.H. (1992). Cellular cholesterol efflux. Role of cell membrane kinetic pools and interaction with apolipoproteins AI, AII, and Cs. *J Biol Chem*, 267(7), pp. 4541-4550.
- Manninen, V. Elo, M.O. Frick, M.H. Haapa, K. Heinonen, O.P. Heinsalmi, P. Helo, P. Huttunen, J.K. Kaitaniemi, P. Koskinen, P. *et al.* (1988). Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA*, 260(5), pp. 641-651.

- Marsh, J.B. Welty, F.K. Schaefer, E.J. (2000). Stable isotope turnover of apolipoproteins of high-density lipoproteins in humans. *Curr Opin Lipidol*, 11(3), pp. 261-266.
- Martinez, T.L.R. (2004). Dislipidemias: da teoria à prática. *São Paulo: Atheneu*, pp. 416.
- Matsuura, F. Wang, N. Chen, W. Jiang, X.C. Tall, A.R. (2006). HDL from CETP-deficient subjects shows enhanced ability to promote cholesterol efflux from macrophages in an apoE- and ABCG1-dependent pathway. *J Clin Invest*, 116(5), pp. 1435-1442.
- McLean, J.W. Tomlinson, J.E. Kuang, W.J. Eaton, D.L. Chen, E.Y. Fless, G.M. Scanu, A.N. Lawn, R.M. (1987). cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature*, 300(6144), pp. 132-137.
- Merkel, M. Loeffler, B. Kluger, M. Fabig, N. Geppert, G. Pennacchio, L.A. Laatsch, A. Heeren, J. (2005). Apolipoprotein AV accelerates plasma hydrolysis of triglyceride-rich lipoproteins by interaction with proteoglycanbound lipoprotein lipase. *J Biol Chem*, 280(22), pp. 21553-21560.
- Mero, N. Van Tol, A. Scheek, L.M. Van Gent, T. Labeur, C. Rosseneu, M. Taskinen, M.R. (1998). Decreased postprandial high density lipoprotein cholesterol and apolipoproteins A-I and E in normolipidemic smoking men: relations with lipid transfer proteins and LCAT activities. *J Lipid Res*, 39(7), pp. 1493-1502.
- Miller, N.E. (1987). Associations of high-density lipoprotein subclasses and apolipoproteins with ischemic heart disease and coronary atherosclerosis. *Am Heart J*, 113(2 Pt 2), pp. 589-597.
- Ministério da Saúde. Disponível em <<http://www.acs.min-saude.pt/files/2007/12/circularnormativadgs03dsps060206.pdf>>. [Consultado em 20/09/2011].
- Mota, T. G. Clara, J. G. Gonçalves, J. V. Rocha, A. P. Santos, T. M. (2003). Passaporte para a vida. Lisboa: Grupo de Estudos da Hemodinâmica e Cardiologia de Intervenção da Sociedade Portuguesa de Cardiologia.
- Mowri, H.O. Patsch, W. Smith, L.C. Gotto, A.M.Jr. Patsch, J.R. (1992). Different reactivities of high density lipoprotein2 subfractions with hepatic lipase. *J Lipid Res*, 33(9), pp. 1269-1279.
- Muennig, P. (2008). The body politic: the relationship between stigma and obesity-associated disease. *BMC Public Health*, 21 (8), pp. 128.

- Nakagami, F. Nakagami, H. Osako, M.K. Iwabayashi, M. Taniyama, Y. Doi, T. Shimizu, H. Shimamura, M. Rakugi, H. Morishita, R. (2010). Estrogen attenuates vascular remodeling in Lp (a) transgenic mice, *Atherosclerosis*, 211(1), pp. 41-47.
- Nanjee, M.N. Cooke, C.J. Garvin, R. Semeria, F. Lewis, G. Olszewski, W.L. Miller, N.E. (2001). Intravenous apoA-I/lecithin discs increase pre-beta-HDL concentration in tissue fluid and stimulate reverse cholesterol transport in humans. *J Lipid Res*, 42(10), pp. 1586-1593.
- Navab, M. Anantharamaiah, G.M. Hama, S. Garber, D.W. Chaddha, M. Hough, G. Lallone, R. Fogelman, A.M. (2002). Oral administration of an Apo A-I mimetic peptide synthesized from D-amino acids dramatically reduces atherosclerosis in mice independent of plasma cholesterol. *Circulation*, 105(3), pp. 290-292.
- Nicholls, S.J. Tuzcu, E.M. Sipahi, I. Grasso, A.W. Schoenhagen, P. Hu, T. Wolski, K. Crowe, T. Desai, M.Y. Hazen, S.L. Kapadia, S.R. Nissen, S.E. (2007). Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA*, 297(5), pp. 499-508.
- Nilsson, S.K. Heeren, J. Olivecrona, G. Merkel, M. (2011). Apolipoprotein A-V: a potent triglyceride reducer. *Atherosclerosis*, in press.
- Nissen, S.E. Tardif, J.C. Nicholls, S.J. Revkin, J.H. Shear, C.L. Duggan, W.T. Ruzyllo, W. Bachinsky, W.B. Lasala, G.P. Tuzcu, E.M. (2007). Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*, 356(13), pp. 1304-1316.
- Nissen, S.E. Tuzcu, E.M. Schoenhagen, P. Brown, B.G. Ganz, P. Vogel, R.A. Crowe, T. Howard, G. Cooper, C.J. Brodie, B. Grines, C.L. DeMaria, A.N. (2004). Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 291(9), pp. 1071-1080.
- Nissen, S.E. Tsunoda, T. Tuzcu, E.M. Schoenhagen, P. Cooper, C.J. Yasin, M. Eaton, G.M. Lauer, M.A. Sheldon, W.S. Grines, C.L. Halpern, S. Crowe, T. Blankenship, J.C. Kerensky, R. (2003). Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*, 290(17), pp. 2292-2300.
- Nissen, S.E. Wolski, K. Topol, E.J. (2005). Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 294(220), pp. 2581-2586.

- Nygård, O. Nordrehaug, J.E. Refsum, H. Ueland, P.M. Farstad, M. Vollset, S.E. (1997). Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 337(4), pp. 230-236.
- O'Brien, P.J. Alborn, W.E. Sloan, J.H. Ulmer, M. Broodhoo, A. Knierman, M.D. Schultze, A.E. Konrad, R.J. (2005). The novel apolipoprotein A5 is present in human serum, is associated with VLDL, HDL, and chylomicrons, and circulates at very low concentrations compared with other apolipoproteins. *Clin Chem*, 51(2), pp. 351-359.
- Okumura, T. Fukagawa, K. Tso, P. Taylor, I.L. Pappas, T.N. (1995). Mechanism of action of intracisternal apolipoprotein A-IV in inhibiting gastric acid secretion in rats. *Gastroenterology*, 109(5), pp. 1583-1588.
- Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc4610.pdf > [Consultado em 20/09/2011].
- Organização Pan-Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde. (2002). Doenças crônico-degenerativas e obesidade: estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde. Brasília: *Ministério da Saúde*.
- Pamir, N. McMillen, T.S. Li, Y.I. Lai, C.M. Wong, H. LeBoeuf, R.C. (2009). Overexpression of apolipoprotein A5 in mice is not protective against body weight gain and aberrant glucose homeostasis. *Metabolism*, 58(4), pp. 560-567.
- Pearson, T.A. Mensah, G.A. Alexander, R.W. Anderson, J.L. Cannon, R.O. Criqui, M. et al. (2003). Markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 107(3), pp. 499-511.
- Pennacchio, L.A. Olivier, M. Hubacek, J.A. Krauss, R.M. Rubin, E.M. Cohen, J.C. (2002). Two independent apolipoprotein A5 haplotypes influence human plasma triglyceride levels. *Hum Mol Genet*, 11(24), pp. 3031-3038.
- Pennacchio, L.A. Olivier, M. Hubacek, J.A. Cohen, J.C. Cox, D.R. Fruchart, J.C. Krauss, R.M. Rubin, E.M. (2001). An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science*, 294(5540), pp. 169-173.
- Pérez-Jiménez, F. López-Miranda, J. Mata, P. (2002). Protective effect of dietary monounsaturated fat on arteriosclerosis: beyond cholesterol. *Atherosclerosis*, 163(2), pp. 385-398.

- Phoenix, D.A. Harris, F. Daman, O.A. Wallace, J. (2002). The prediction of amphiphilic alpha helices. *Curr Protein Pept Sci*, 3(2), pp. 201-221.
- Pickup, J.C. (2004). Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27(3), pp. 813-823.
- Pischon, T. Hankinson, S.E. Hotamisligil, G.S. Rifai, N. Rimm, E.B. (2003) Leisure-time physical activity and reduced plasma levels of obesity-related inflammatory markers. *Obes Res*, 11(9), pp. 1055-1064.
- Pitanga, F.J.G. (2001). Atividade física e lipoproteínas plasmáticas em adultos de ambos os sexos. *Rev Bras Ciên e Mov*, 9 (4), pp. 25-31.
- Portal da Saúde. Disponível em <<http://www.min-saude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/doencas/doencas+do+aparelho+circulatorio/doencascardiovasculares.htm>>. [Consultado em 20/09/2011].
- Qin, X. Swertfeger, D.K. Zheng, S. Hui, D.Y. Tso, P. (1998). Apolipoprotein AIV: a potent endogenous inhibitor of lipid oxidation. *Am J Physiol*, 274(5 Pt 2), pp. 1836-1840.
- Rader, D.J. Davidson, M. Caplan, R.J. Pears, J.S. (2003). Lipid and apolipoprotein ratios: association with coronary artery disease and effects of rosuvastatin compared with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin. *Am J Cardiol*, 91(5A), pp. 20C-24C.
- Remaley, A.T. Thomas, F. Stonik, J.A. Demosky, S.J. Bark, S.E. Neufeld, E.B. Bocharov, A.V. Vishnyakova, T.G. Patterson, A.P. Eggerman, T.L. Santamarina-Fojo, S. Brewer, H.B. (2003). Synthetic amphipathic helical peptides promote lipid efflux from cells by an ABCA1-dependent and an ABCA1-independent pathway. *J Lipid Res*, 44(4), pp. 828-836.
- Richard, F. Marécaux, N. Dallongeville, J. Devienne, M. Tiem, N. Fruchart, J.C. Fantino, M. Zylberberg, G. Amouyel, P. (1997). Effect of smoking cessation on lipoprotein A-I and lipoprotein A-I:A-II levels. *Metabolism*, 46(6), pp. 711-715.
- Rimm, E.B. Klatsky, A. Grobbee, D. Stampfer, M.J. (1996). Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits. *BMJ*, 312(7033), pp. 731-736.
- Roberts, C.K. Ng, C. Hama, S. Eliseo, A.J. Barnard, R.J. (2006). Effect of a short-term diet and exercise intervention on inflammatory/antiinflammatory properties of HDL in overweight/obese men with cardiovascular risk factors. *J Appl Physiol*, 101(6), pp. 1727-1732.

- Rye, K.A. Clay, M.A. Barter, P.J. (1999). Remodelling of high density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis*, 145(2), pp. 227-238.
- Saad, M.F. Greco, S. Osei, K. Lewin, A.J. Edwards, C. Nunez, M. Reinhardt, R.R. (2004). Ragaglitazar improves glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic subjects: a 12-week, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study with an open pioglitazone arm. *Diabetes Care*, 27(6), pp. 1324-1329.
- Saku, K. Gartside, P.S. Hynd, B.A. Kashyap, M.L. (1985). Mechanism of action of gemfibrozil on lipoprotein metabolism. *J Clin Invest*, 75(5), pp. 1702-1712.
- Scanu, A.M. (2003). Lipoprotein(a) and the atherothrombotic process: mechanistic insights and clinical implications. *Curr Atheroscler Rep*, 5(2), pp. 106-113.
- Schaefer, E.J. Zech, L.A. Jenkins, L.L. Bronzert, T.J. Rubalcaba, E.A. Lindgren, F.T. Aamodt, R.L. Brewer, H.B.Jr. (1982). Human apolipoprotein A-I and A-II metabolism. *J Lipid Res*, 23(6), pp. 850-862.
- Shadrina, M.I. Slominskii, P.A. Perova, N.V. Limborskaia, S.A. (1997). The apolipoprotein AII gene is not a risk factor for development ischemic heart disease in the Moscow population. *Genetika*, 33(9), pp. 1316-1318.
- Silva, I.T. Sanches, L.B. Mello, A.P. Damasceno, N.R. (2010). Impacto da Proteína-C Reativa no Risco Cardiovascular de Adolescentes. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 94(5), pp.585-591.
- Soriano-Guillén, L. Hernández-García, B. Pita, J. Dominguez-Garrido, N. Rio-Camacho, G.D. Rovira, A. (2008). High sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. *Eur J Endocrinol*, 159(1), pp. 1-4.
- Sparks, C.E. Tennenberg, S.D. Marsh, J.B. (1981). Catabolism of the apolipoproteins of HDL in control and nephrotic rats. *Biochim Biophys Acta*, 665(1), pp. 8-12.
- Spieker, L.E. Sudano, I. Hürlimann, D. Lerch, P.G. Lang, M.G. Binggeli, C. Corti, R. Ruschitzka, F. Lüscher, T.F. Noll, G. (2002). High-density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men. *Circulation*, 105(12), pp. 1399-1402.
- Stein, O. Stein, Y. Lefevre, M. Roheim, P.S. (1986). The role of apolipoprotein A-IV in reverse cholesterol transport studied with cultured cells and liposomes derived from another analog of phosphatidylcholine. *Biochim Biophys Acta*, 878(1), pp. 7-13.

- Steinberg, D. Parthasarathy, S. Carew, T.E. Khoo, J.C. Witztum, J.L. (1989). Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increases its atherogenicity. *N Engl J Med*, 320(14), pp. 915-924.
- Steinmetz, A. Utermann, G. (1985). Activation of lecithin:cholesterol acyltransferase by human apolipoprotein A-IV. *J Biol Chem*, 260(4), pp. 2258-2264.
- Sun, Z. Larson, I.A. Ordovas, J.M. Barnard, J.R. Schaefer, E.J. (2000). Effects of age, gender, and lifestyle factors on plasma apolipoprotein A-IV concentrations. *Atherosclerosis*, 151(2), pp. 381-388.
- Tailleux, A. Duriez, P. Fruchart, J.C. Clavey, V. (2002). Apolipoprotein A-II, HDL metabolism and atherosclerosis, *Atherosclerosis*, 164(1), pp.1-13.
- Tani, S. Nagao, K. Anazawa, T. Kawamata, H. Furuya, S. Takahashi, H. Iida, K. Matsumoto, M. Washio, T. Kumabe, N. Hirayama, A. (2010). Relation of change in apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio to coronary plaque regression after Pravastatin treatment in patients with coronary artery disease, *American Journal of Cardiology*, 105(2), pp. 144-148.
- Tardif, J.C. Grégoire, J. L'Allier, P.L. Ibrahim, R. Lespérance, J. Heinonen, T.M. Kouz, S. Berry, C. Basser, R. Lavoie, M.A. Guertin, M.C. Rodés-Cabau, J. (2007). Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 297(15), pp. 1675-1682.
- Taskinen, M.R. (2005). Type 2 diabetes as a lipid disorder. *Curr Mol Med*, 5(3), pp. 297-308.
- Tsimikas, S. Clopton, P. Brilakis, E.S. Marcovina, S.M. Khera, A. Miller, E.R. de Lemos, J.A. Witztum, J.L. (2009). Relationship of oxidized phospholipids on apolipoprotein B-100 particles to race/ethnicity, apolipoprotein(a) isoform size, and cardiovascular risk factors: results from the Dallas Heart Study. *Circulation*, 119(13), pp. 1711-1719.
- Tso, P. Liu, M. Kalogeris, T.J. (1999). The role of apolipoprotein A-IV in food intake regulation. *J Nutr*, 129(8), pp. 1503-1506.
- Undas, A. Stepien, E. Tracz, W. Szczeklik, A. (2006). Lipoprotein(a) as a modifier of fibrin clot permeability and susceptibility to lysis. *J Thromb Haemost*, 4(5), pp. 973-975.
- Utermann, G. Menzel, H.J. Kraft, H.G. Duba, H.C. Kemmler, H.G. Seitz, C. (1987). Lp(a) glycoprotein phenotypes: inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest*, 80(2), pp. 458-465.

- Van der Hoorn, J.W. De Haan W. Berbée, J.F. Havekes, L.M. Jukema, J.W. Rensen, P.C. Princen, H.M. (2008). Niacin increases HDL by reducing hepatic expression and plasma levels of cholesteryl ester transfer protein in APOE*3Leiden CETP mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28(11), pp. 2016-2022.
- Walldius, G. Jungner, I. (2004). Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med*, 255(2), pp. 188-205.
- Walldius, G. Jungner, I. (2006). The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy— a review of the evidence, *Journal of Internal Medicine*, 259(5), pp. 493-519.
- Walldius, G. Jungner, I. Holme, I. Aastveit, A.H. Kolar, W. Steiner, E. (2001). High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet*, 358(9298), pp. 2026-2033.
- Wannamethee, S.G. Lowe, G.D.O. Whincup, P.H. Rumley, A. Walker, M. Lennon, L. (2002) Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation*, 105(15), pp. 1785-1790.
- Weisgraber, K.H. Bersot, T.P. Mahley, R.W. (1978). Isolation and characterization of an apoprotein from the d less than 1.006 lipoproteins of human and canine lymph homologous with the rat A-IV apoprotein. *Biochem Biophys Res Commun*, 85(1), pp. 287-292.
- West, S.G. (2001). Effect of diet on vascular reactivity: an emerging marker for vascular risk. *Curr Atheroscler Rep*, 3(6), pp. 446-455.
- Westerweld, H.T. van Lennep, J.E. van Lennep, H.W. Liem, A.H. de Boo, J.A. van der Schouw, Y.T. Erkelens, D.W. (1998). Apolipoprotein B and coronary artery disease in women: a cross-sectional study in women undergoing their first coronary angiography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 18(7), pp. 1101-1107.
- Whitlock, M.E. Swenson, T.L. Ramakrishnan, R. Leonard, M.T. Marcel, Y.L. Mine, R.W. Tall, A.R. (1989). Monoclonal antibody inhibition of cholesteryl ester transfer protein activity in the rabbit: effects on lipoprotein composition and high density lipoprotein cholesteryl ester metabolism. *J Clin Invest*, 84(1), pp. 129-137.
- Whitney, E.J. Krasuski, R.A. Personius, B.E. Mchalek, J.E. Maranian, A.M. Kolasa, M.W. Monick, E. Brown, B.G. Gotto, A.M.Jr. (2005). A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on

- progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med*, 142(2), pp. 95-104.
- Wood, D. De Backer, G. Faergeman, O. Graham, I. Mancia, G. Pyörälä, K. (1998). Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis*, 140(2), pp. 199-270.
- Wood, P.D. Stefanick, M.L. Dreon, D.M. Frey-Hewitt, B. Garay, S.C. Williams, P.T. Superko, H.R. Fortmann, S.P. Albers, J.J. Vranizan, K.M. *et al.* (1988). Changes in plasma lipids and lipoproteins in overweight men during weight loss through dieting as compared with exercise. *N Engl J Med*, 319(18), pp. 1173-1179.
- Wood, P.D. Stefanick, M.L. Williams, P.T. Haskell, W.L. (1991). The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. *N Engl J Med*, 325(7), pp. 461-466.
- World Health Organization. (1990). Study group on diet, nutrition and prevention of non-communicable diseases: diet, nutrition and the prevention of chronic disease: report of World Health Organization Study Group. Geneva: Technical Reports Series 797.
- Yvan-Charvet, L. Matsuura, F. Wang, N. Bamberger, M.J. Nguyen, T. Rinninger, F. Jiang, X.C. Shear, C.L. Tall, A.R. (2007). Inhibition of cholesteryl ester transfer protein by torcetrapib modestly increases macrophage cholesterol efflux to HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27(5), pp. 1132-1138.
- Zhao, S.P. Hu, S. Li, J. Hu, M. Liu, Q. Wu, L.J. Zhang, T. (2007). Association of human serum apolipoprotein A5 with lipid profiles affected by gender. *Clin Chim Acta*, 376(1-2), pp. 68-71.
- Zhong, S. Goldberg, I.J. Bruce, C. Rubin, E. Breslow, J.L. Tall, A. (1994). Human ApoA-II inhibits the hydrolysis of HDL triglyceride and the decrease of HDL size induced by hypertriglyceridemia and cholesteryl ester transfer protein in transgenic mice. *J Clin Invest*, 94(6), pp. 2457-2467.
- Zysow, B.R. Kauser, K. Lawn, R.M. Rubanyi, G.M. (1997). Effects of estrus cycle, ovariectomy, and treatment with estrogen, tamoxifen, and progesterone on apolipoprotein(a) gene expression in transgenic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 17(9), pp. 1741-1745.