Maria José de Carvalho Costa
Raquel Patrícia Ataíde Lima
Cássia Surama Oliveira da Silva

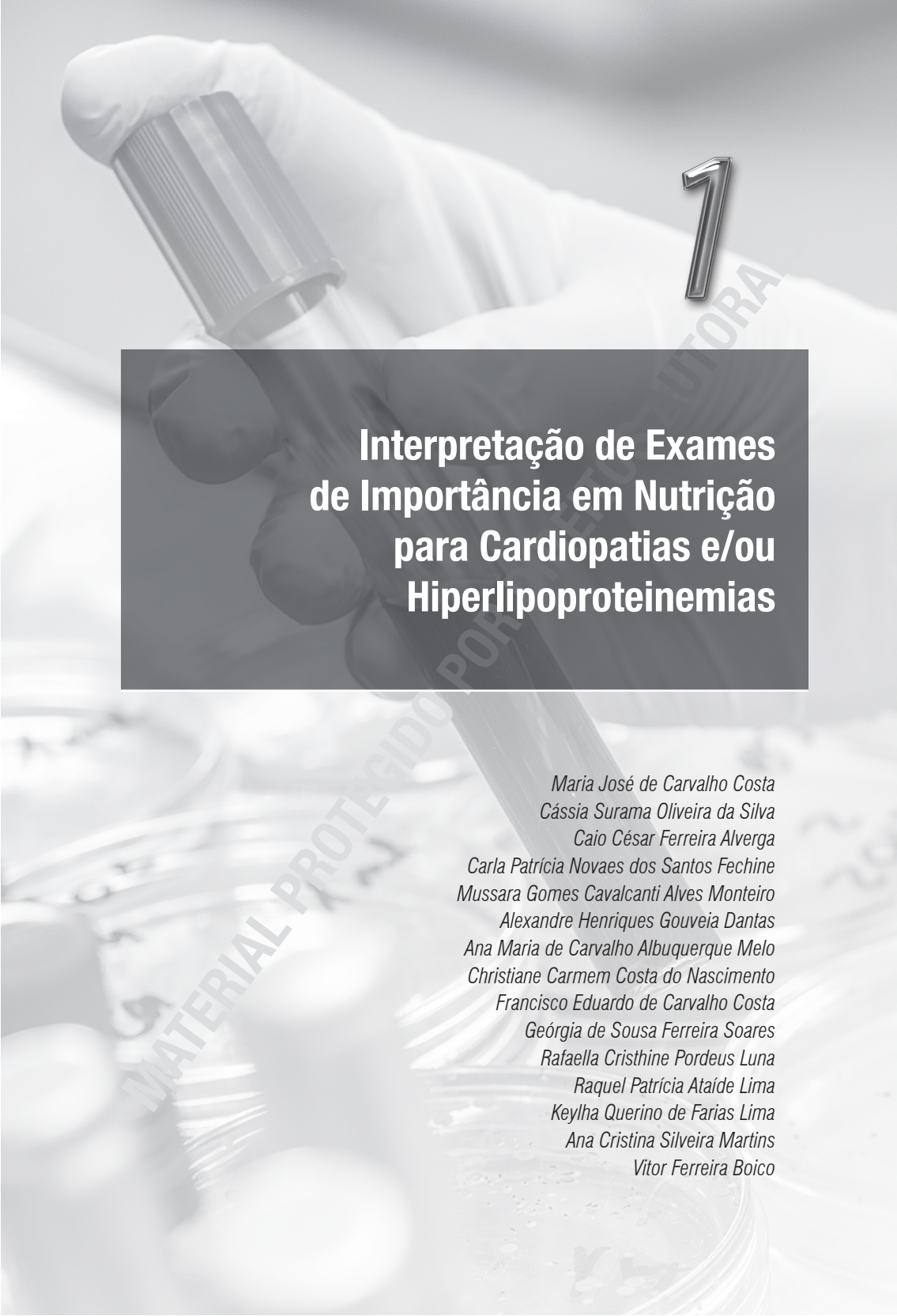
4ª EDIÇÃO

Interpretação de Exames Bioquímicos para o NUTRICIONISTA

Guia Nutricional de Consulta de Exames de Laboratório Clínico



Atheneu



1

Interpretação de Exames de Importância em Nutrição para Cardiopatias e/ou Hiperlipoproteinemias

Maria José de Carvalho Costa
Cássia Surama Oliveira da Silva
Caio César Ferreira Alverga
Carla Patrícia Novaes dos Santos Fechine
Mussara Gomes Cavalcanti Alves Monteiro
Alexandre Henriques Gouveia Dantas
Ana Maria de Carvalho Albuquerque Melo
Christiane Carmem Costa do Nascimento
Francisco Eduardo de Carvalho Costa
Geórgia de Sousa Ferreira Soares
Rafaella Cristhine Pordeus Luna
Raquel Patrícia Ataíde Lima
Keylha Querino de Farias Lima
Ana Cristina Silveira Martins
Vitor Ferreira Boico

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITO AUTORAL

1.1 PRINCIPAIS FONTES DE VARIAÇÃO PRÉ-ANALÍTICA DO PERFIL LIPÍDICO: VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS

1.1.1 Idade e sexo

O efeito da idade nos resultados dos exames laboratoriais tem sido reconhecido pelo ponto separador do intervalo de referência que distingue as populações pediátrica, adolescente, adulta e geriátrica.

Entre 15 e 55 anos, há um progressivo aumento dos níveis de colesterol total (CT) e colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), com níveis bastante baixos em mulheres na pré-menopausa, talvez pelo efeito protetor dos estrógenos, quando comparadas a homens da mesma idade.

1.1.2 Variabilidade

Os componentes do perfil lipídico sofrem flutuações ao longo do tempo em resposta a vários estímulos. A magnitude dessas flutuações é própria de cada indivíduo e caracteriza a variabilidade biológica intraindividual. As variações médias em indivíduos saudáveis, em termos de coeficiente de variação (CV%), podem ser resumidas em: para CT, colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e LDL-C, cerca de 10%; e para os triglicérides (TG), de 25%. Portanto, para os TG, podem ser encontradas variações muito expressivas entre duas determinações, considerando-se apenas a influência da variabilidade biológica (Tabela 1.1).

MAL. PROIBIDA POR DIREITOS AUTORAIS

TABELA 1.1. Atualização de 2020 da variação analítica biológica e risco cardiovascular (mudança mínima para que dois resultados sejam diferentes)

Exame	*Variação analítica*	*Variação biológica*	*RCV (mudança mínima para que dois resultados sejam diferentes)*
Sódio	< 2%	–	2% a 5%
Albumina	2% a 5%	6% a 10%	6% a 10%
Cálcio	2% a 5%	2% a 5%	6% a 10%
HbA1C (diabéticos)	2% a 5%	6% a 10%	11% a 20%

continua

TABELA 1.1. Atualização de 2020 da variação analítica biológica e risco cardiovascular (mudança mínima para que dois resultados sejam diferentes) (continuação)

Exame	*Variação analítica*	*Variação biológica*	*RCV (mudança mínima para que dois resultados sejam diferentes)*
Creatinina	2% a 5%	6% a 10%	11% a 20%
Glicose	2% a 5%	6% a 10%	11% a 20%
Colesterol	2% a 5%	6% a 10%	11% a 20%
Gama GT	6% a 10%	11% a 20%	21% a 30%
TGO/TGP	11% a 20%	11% a 20%	21% a 30%
Ácido úrico	2% a 5%	< 2%	21% a 30%
Vitamina B12	11% a 20%	11% a 20%	21% a 30%
Vitamina D	6% a 10%	21% a 30%	31% a 40%
Testosterona (homens)	6% a 10%	21% a 30%	31% a 40%
Ureia	2% a 5 %	21% a 30%	31% a 40%
TSH	6% a 10%	31% a 40%	> 50%
Ferro	2% a 5%	> 50%	> 50%
Triglicérides	2% a 5%	31% a 40%	> 50%

RCV; risco cardiovascular; HbA1C: hemoglobina glicada; Gama GT: gama-glutamil transferase; TGO: transaminase glutâmico oxalacética; TGP: transaminase glutâmico pirúvica; TSH: hormônio tireoestimulante. Fonte: McCormack, Holmes, 2020.

MATERIAL PROTEGIDO

1.1.3 Gravidez

Durante a gravidez, sobretudo no segundo e no terceiro trimestre, existe um incremento do metabolismo, havendo maior mobilização dos lipídeos, determinando uma elevação dos níveis séricos de apolipoproteínas, TG e CT, sobretudo do LDL-C. Esses níveis voltam ao normal após a décima semana do parto em mães que não amamentam seus filhos.

1.1.4 Estilo de vida

Tabagismo

O tabagismo caracteriza-se como uma das principais causas de doenças cardiovasculares (DCV) e uma em cada quatro mortes por DCV é causada pelo fumo, destacando que o tabagismo pode: aumentar os TG (um tipo de gordura no sangue); reduzir o colesterol “bom” (HDL); tornar o sangue

pegajoso e mais propenso a coagular, o que pode bloquear o fluxo sanguíneo para o coração e o cérebro; danificar as células que revestem os vasos sanguíneos; aumentar o acúmulo de placas (gordura, colesterol, cálcio e outras substâncias) nos vasos sanguíneos; e causar espessamento e estreitamento dos vasos sanguíneos (U.S. Department of Health and Human Services, 2010).

É importante salientar que as DCV, como doenças cardíacas e derrames, são as principais causas de morte e incapacidade nos Estados Unidos. Muitas pessoas correm alto risco de ter essas doenças e não sabem disso, e muitos fatores de risco para DCV podem ser prevenidos ou controlados. Assim, é interessante medidas para reduzir esse risco, que envolve o ABCS da saúde cardíaca, como:

- Aspirina: A aspirina pode ajudar a reduzir o risco de doença cardíaca e derrame, mas não no momento que está tendo um derrame, pois pode piorar alguns tipos de derrame.
- Pressão arterial: controlar a pressão arterial.
- Colesterol: controlar o colesterol.
- Fumar: parar de fumar ou não começar a fumar (U.S. Department of Health and Human Services, 2020).

Álcool

As bebidas alcoólicas em doses seguras exibiram um efeito protetor contra condições como diabetes, depressão, demência, epilepsia, cirrose hepática e outras doenças digestivas, sem aumentar o risco de câncer (segundo o *Dietary Guidelines for Americans*, 2020-2025, adultos em idade legal devem limitar a ingestão até duas doses ou menos em um dia para homens e uma dose ou menos em um dia para mulheres – U.S. Department of Health and Human Services, 2022) (Shao *et al.*, 2024).

Essas descobertas oferecem uma atualização sobre as recomendações atuais, sugerindo que as pessoas devem moderar seu consumo de álcool de acordo com o tipo de bebida alcoólica como parte de um estilo de vida saudável. Essa abordagem pode ajudar a proteger a saúde dos rins sem aumentar o risco de outros resultados adversos relacionados com a saúde. A relação entre o consumo de álcool e resultados adversos à saúde é intrincada, e o impacto de

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

diferentes bebidas alcoólicas no corpo humano varia. A dose segura para a ingestão de álcool deve ser determinada de forma abrangente, de acordo com o tipo de bebida alcoólica e o risco de doença (Shao *et al.*, 2024).

Atividade física

Atualmente, as metodologias tiveram um impacto significativo com os adventos das ciências ômicas contribuindo com novas informações a nível molecular.

Análises multiômicas e multitecidos temporais revelaram resultados biológicos expansivos sobre as respostas adaptativas ao treinamento de resistência, incluindo ampla regulação das vias imunológicas, metabólicas, de resposta ao estresse e mitocondriais. Muitas mudanças foram relevantes para a saúde humana, incluindo doença hepática gordurosa não alcoólica, doença inflamatória intestinal, saúde cardiovascular e lesão e recuperação de tecidos. Os dados de análises apresentados nesse novo estudo servirão como recursos valiosos para entender e explorar os efeitos moleculares (MoTrPAC Study Group, 2024).

Cafeína

Nawrot *et al.* (2003) observaram que as dosagens que não estavam associadas a efeitos adversos foram 400 mg de cafeína/dia, que correspondem aproximadamente a três xícaras/dia, em adultos saudáveis.

Energético

Há registro crescentes de efeitos adversos cardiovasculares relacionados com bebidas energéticas, salientando que uma dose "aguda" segura de cafeína seja considerada de 200 a 300 mg, algumas bebidas energéticas contêm até 505 mg. Os efeitos pró-arrítmicos são provavelmente mediados pela inibição da fosfodiesterase com aumento da liberação de cálcio intracelular e sensibilidade do miofilamento (Voskoboinik, Koha e Kistler, 2019).

1.1.5 Duração de jejum

Coleta da amostra: o colesterol total pode ser determinado em pacientes recém-alimentados; porém, a lipemia, quando

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

presente, pode interferir na metodologia de quantificação do colesterol. A padronização do perfil lipídico tem sido realizada em amostras de sangue coletadas em jejum de 12 horas (Scartezini *et al.*, 2017).

1.1.6 Postura durante a coleta

A mudança da posição deitada para a ereta ou sentada pode resultar na troca da água corpórea do compartimento intra para o extravascular, resultando em alteração na diluição do sangue. Amostras sanguíneas obtidas em indivíduos que estiveram deitados durante cinco minutos e em seguida sentaram-se podem apresentar 10% de redução no nível de CT e 12% nos níveis de TG. Portanto, é recomendável que a punção venosa seja realizada na posição sentada, devendo o paciente permanecer dessa maneira em torno de 10 a 15 minutos antes da realização da coleta (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001).

1.1.7 Duração do tempo do torniquete

A utilização do torniquete, por baixar a pressão sistólica, mantém uma efetiva pressão de filtração dentro dos capilares, resultando na transferência das pequenas moléculas e fluidos do compartimento intravascular para o espaço intersticial. A sua permanência deve ser no máximo 60 minutos, pois a duração de um minuto até três minutos pode resultar em hemoconcentração, causando elevação de macromoléculas que não são capazes de penetrar na parede dos capilares, com o aumento de 5% no nível de colesterol sérico. Caso a duração desse torniquete ultrapasse cinco minutos, o aumento do nível de colesterol poderá oscilar entre 10% e 15%. Visando minimizar o "efeito torniquete", este deverá ser desfeito tão logo a agulha penetre na veia (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001; Sumita, 2017; Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, 2020).

1.1.8 Efeito de exercícios

Atividades físicas, como caminhadas e atividades extenuantes, como a prática de esporte em academias e maratonas, podem afetar os resultados de vários exames. Em virtude

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

da transferência de líquidos do volume intravascular para o intersticial, por causa da sudorese durante o exercício, ocorre uma elevação dos níveis proteicos, o que causa um efeito benéfico a longo prazo, pela redução dos níveis de LDL-C e apolipoproteína (Apo) B, e elevação do HDL-C e Apo A-1. Recomenda-se não praticar exercícios extenuantes nas 72 a 24 horas que antecedem a coleta de sangue, na noite que precede a coleta, muito menos na manhã do dia em questão.

O anticoagulante ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) pode ser utilizado para a medição do CT e do TG.

- **Nota 1**: quando for utilizado plasma com EDTA, deve-se multiplicar o valor plasmático por 1,03 para se obter o valor equivalente aos níveis séricos.
- **Nota 2**: os métodos para medição do HDL-C (precipitação e homogêneos) sofrem interferência do EDTA, e este não pode ser usado.
- **Nota 3**: a heparina não é recomendada para a determinação dos TG, em virtude de ativar a lipase das lipoproteínas *in vivo* (e também *in vitro*), alterando os seus níveis.

Outros anticoagulantes não devem ser utilizados. A heparina pode ser utilizada para medição do CT e HDL-C

1.1.9 Estocagem e manipulação da amostra

Amostras biológicas de alta qualidade são necessárias para o resultado favorável de estudos de pesquisa, e conjuntos de dados válidos são cruciais para uma identificação bem-sucedida de biomarcadores. O armazenamento prolongado de bioespécimes pode ter um efeito artificial nos níveis de compostos. Para investigar os efeitos potenciais do armazenamento a longo prazo no metaboloma, amostras de plasma com EDTA humano armazenadas por até 16 anos foram analisadas por metabolômica com base em espectrometria de massa em espectrometria de gás e líquido. Apenas 2% dos 231 metabólitos plasmáticos testados foram alterados nos primeiros sete anos de armazenamento. No entanto, após períodos de armazenamento mais longos de até 16 anos, e mais diferenças de tempo de alguns anos, afetaram significativamente até 26% dos metabólitos investigados quando analisados dentro dos grupos etários de sujeitos. As classes de ontologia que foram mais afetadas

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

incluíram lipídios complexos, ácidos graxos, moléculas de metabolismo energético e aminoácidos. Em conclusão, o metaboloma do plasma humano é adequadamente estável para armazenamento a longo prazo a –80 ˚C por até sete anos, mas mudanças significativas ocorrem após o armazenamento mais longo. No entanto, outros bioespécimes podem exibir diferentes sensibilidades ao armazenamento a longo prazo. Portanto, em estudos retrospectivos em amostras de plasma com EDTA, a análise é mais bem realizada nos primeiros sete anos de armazenamento (Wagner-Golbs *et al.*, 2019).

1.2 PRINCÍPIOS, RECOMENDAÇÕES, INTERPRETAÇÕES E LIMITAÇÕES DE EXAMES

1.2.1 Colesterol

Vale ressaltar, no entanto, que desde 2021 o não HDL-C tem sido tratado como equivalente ao LDL-C na avaliação do perfil lipídico (Banach *et al.*, 2021).

Os níveis de componentes individuais do perfil lipídico são caracterizados pela variabilidade intraindividual de 5% a 10% para CT e > 20% para TG. Além dos mecanismos geneticamente determinados da regulação do metabolismo lipídico, a variabilidade nos níveis de CT também é causada por fatores ambientais, como atividade física, dieta, tabagismo ou abuso de álcool a longo prazo, enquanto a variabilidade nos níveis de TG é afetada pela dieta, incluindo ingestão de carboidratos e álcool e atividade física. Alterações no perfil lipídico ocorrem durante a gravidez, especialmente no terceiro trimestre, e incluem predominantemente um aumento no nível de TG (aumento observado de até 250%), os níveis de CT e lipoproteínaa (LP) (a) e, em menor grau, nos níveis de LDL-C (geralmente não mais de 30%) e HDL-C (Maierean *et al.*, 2018). Também se observa variação sazonal, com aumentos nos níveis de CT e TG durante o inverno (Boren *et al.*, 2014; Mach *et al.*, 2020; Bucolo e David, 1973). Os níveis de CT e LDL-C podem ser mais baixos por várias semanas após um evento cardiovascular (CV) e no curso da inflamação crônica,

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

p. ex., doença reumática (paradoxo lipídico), bem como em idosos, especialmente com mais de 75 anos (Myasoedova *et al.*, 2011; Colantonio *et al.*, 2016).

Em virtude do fato de que o colesterol e o TG são componentes das lipoproteínas macromoleculares, usar uma banda de constrição por ≥ três minutos ou permanecer na posição em pé por mais de 30 minutos antes da amostragem de sangue pode causar um aumento de 10% a 12% nos níveis de colesterol como resultado do chamado efeito de hemocentração. Os níveis séricos de CT, HDL-C, LDL-C e TG são aproximadamente 3% mais altos do que os níveis plasmáticos (Tabela 1.2). Amostras de soro ou plasma podem ser armazenadas a uma temperatura de refrigeração (+4 ˚C) por até quatro dias. O armazenamento mais longo requer congelamento em a –70 ˚C (Solnica *et al.*, 2024).

1.2.2 Colesterol total

O colesterol é um dos lipídios mais conhecidos, que resulta, entre outros, de sua conexão direta com o desenvolvimento da aterosclerose. O colesterol no corpo vem da dieta, bem como da biossíntese que ocorre na maioria das células, principalmente em hepatócitos e enterócitos (Solnica *et al.*, 2024).

No sangue, é transportado principalmente em LDL, e apenas cerca de 30% de sua piscina circulante é encontrada em restos de HDL, lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e CM. Assim, a determinação da concentração de CT reflete indiretamente um nível plasmático aproximado de LDL. Do ponto de vista clínico, o nível de CT é usado atualmente apenas para avaliar a gravidade da hipercolesterolemia, na ausência de um resultado de medição de LDL-C, e para calcular as concentrações de LDL-C e não HDL-C (Banach *et al.*, 2016; Rynkiewicz *et al.*, 2013). No risco cardiovascular (RCV), escalas de estratificação SCORE2, SCORE2-OP, SCORE2-Diabetes CT foram recentemente substituídas por não HDL-C (Tabelas 1.3 a 1.7) (Marx *et al.*, 2023; Visseren *et al.*, 2021).

Para calcular a estimativa do risco de doença cardiovascular aterosclerótica deve-SE utilizar o aplicativo que foi elaborado pelo American College of Cardiology 2018 e atualizado em 2023 (Lloyd-Jones *et al.*, 2018).

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

TABELA 1.2. Divisão da hipertrigliceridemia e níveis séricos/plasmáticos muito elevados de triglicérides

Parâmetro	*TG [mg/dL]*	*TG [mmol/L]*
Níveis desejáveis:		
Jejum	< 100	< 1,1
Não jejum	< 125	< 1,4
Divisão da hipertrigliceridemia (níveis de TG em jejum):		
Limite	100 a 150	1,1 a 1,7
Moderado	150 a 500	1,7 a 5,7
Grave	500 a 880	5,7 a 10
Muito grave	> 880	> 10,0
Valores alarmantes:		
Risco significativo de ASCVD dependente de TRL e seus remanescentes	> 100	>1,1
Síndrome de quilomicronemia suspeita com alto risco de pancreatite aguda	> 880	> 10,0

TG: triglicérides; ASCVD: doença cardiovascular aterosclerótica; TRL; lipoproteínas ricas em triglicerídeos. Conversão de unidades: (mg/dL) × 0,011 = (mmol/L). Fonte: Solnica *et al.*, 2024.

TABELA 1.3. Níveis séricos/plasmáticos desejáveis de colesterol total e colesterol da lipoproteína de alta densidade

Colesterol total		
Parâmetro	***Colesterol total (mg/dL)***	***Colesterol total (mmol/L)***
Níveis desejáveis em jejum e não jejum	< 190	< 4,9
Colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C)		
Gênero	**HDL-C (mg/dL)**	**HDL-C (mmol/L)**
	Níveis desejáveis em jejum e não jejum	
F	> 45	> 1,2
M	> 40	> 1,0

F: feminino; M: masculino. Conversão de unidades: (mg/dL) × 0,026 = (mmol/L). Fonte: Tabela elaborada pelos autores e originada de Solnica *et al.*, 2024.

TABELA 1.4. Níveis séricos/plasmáticos desejáveis e extremamente elevados de colesterol da lipoproteína de baixa densidade

LDL-C		
Risco cardiovascular	***LDL-C (mg/dL)***	***LDL-C (mmol/L)***
Níveis desejáveis:		
Extremo	< 40	< 1,0
Muito alto	< 55 Redução de pelo menos 50%	< 1,4 Redução de pelo menos 50%
Alto	< 70 Redução de pelo menos 50%	< 1,8 Redução de pelo menos 50%
Moderado	< 100	< 2,6
Baixo	< 115	< 3,0
Valores alarmantes:		
Suspeita de hipercolesterolemia familiar homozigótica:		
Em indivíduos não tratados	> 500	> 13,0
Em indivíduos tratados	> 300	> 7,8
Suspeita de hipercolesterolemia familiar heterozigótica	> 190	> 4,9

Conversão de unidades: (mg/dL) × 0,026 = (mmol/L). Fonte: Solnica *et al.*, 2024.

TABELA 1.5. Níveis séricos/plasmáticos desejáveis de não HDL-C e Apolipoproteína B

	Não HDL-C (mg/dL)	***Não HDL-C (mmol/L)***	***ApoB (mg/dL)***	***ApoB (g/L)***
	Risco cardiovascular*			
Em jejum e sem jejum:				
Extremo	< 70	< 1,8	< 55	0,55
Muito alto	< 85	< 2,2	< 65	0,65
Alto	< 100	< 2,6	< 80	0,8
Baixo e moderado	< 130	< 3,4	< 100	1,0

*De acordo com a *European Atherosclerosis Society* (EAS)/*European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (EFLM), 2016,, a diferença no valor de corte para risco cardiovascular moderado para não HDL-C no estado de jejum e não jejum é mínima, ou seja, 145 mg/dL (3,8 mmol/L) *vs*. 150 mg/dL (3,9 mmol/L) (Solnica *et al.*, 2020; Nordestgaard *et al.*, 2016), e, portanto, pode ser ignorada. ApoB: apolipoproteína B. Conversão de unidades para CT: (mg/dL) × 0,026 = (mmol/L); conversão de unidades para ApoB: (mg/dL) × 0,01 = (g/L). Fonte: Tabela elaborada pelos autores e originada de Solnica *et al.*, 2024.

TABELA 1.6. Classificação dos níveis de lipoproteína (a) de acordo com a categoria de risco cardiovascular. Com base nas recomendações PCS/PoLA 2024

	Valor-alvo	*Valores elevados*
Lipoproteína (a)	< 30 mg/dL (< 75 nmol/L)	30 a 50 mg/dL (75 a 125 nmol/L) Risco cardiovascular moderado
		> 50 a 180 mg/dL (> 125 a 450 nmol/L) Risco vascular alto
		> 180 mg/dL (> 450 nmol/L) Risco cardiovascular muito alto

PCS: Sociedade Polonesa de Cardiologia; PoLA: Associação Polonesa de Lipídios. Fonte: Solnica *et al.*, 2024.

TABELA 1.7. Perfil lipídico – informações em um relatório de laboratório

Parâmetro	*Resultado (mg/dL) (mmol/L)*	*Níveis-alvo*	*Níveis extremamente elevados*
Colesterol total (CT)		Em jejum e sem jejum: < 190 mg/dL (4,9 mol/L)	> 300 mg/dL (7,8 mmol/L) suspeita de heFH
Colesterol HDL (HDL-C)		Em jejum e sem jejum:	
		F > 45 mg/dL (1,2 mmol/L)	
		M > 40 mg/dL (1,0 mmol/L)	
Triglicerídeos (TG)		Jejum: < 100 mg/dL (1,1 mmol/L)	Jejum: > 100 mg/dL (1,1 mmol/L)
			> 880 mg/dL (10 mmol/L) suspeita síndrome de hiperquilomicronemia
Colesterol LDL (LDL-C) Determinado/calculado de acordo com a fórmula		Em jejum e sem jejum, Risco cardiovascular:	> 500 mg/dL (13 mmol/L) – suspeita de hoFH
		Extremo: < 40 mg/dL (1,0 mmol/L)	
		Muito alto: < 55 mg/dL (1,4 mmol/L)	
		Alto: < 7 0 mg/dL (1,8 mmol/L)	> 190 mg/dL (4,9 mmol/L) – suspeita de heFH
		Moderado: < 100 mg/dL (2,6 mmol/L)	
		Baixo: < 115 mg/dL (3,0 mmol/L)	

continua

TABELA 1.7. Perfil lipídico – informações em um relatório de laboratório (continuação)

Parâmetro	*Resultado (mg/dL) (mmol/L)*	*Níveis-alvo*	*Níveis extremamente elevados*
Não HDL-C		Jejum e não jejum:	
		Risco cardiovascular:	
		Extremo: < 70 mg/dL (1,8 mmol/L)	
		Muito alto: < 85 mg/dL (2,2 mmol/L)	
		Alto: < 100 mg/dL (2,6 mmol/L)	
		Baixo/moderado: < 130 mg/dL (3,4 mmol/L)	
Apolipoproteína B (ApoB)		Jejum e não jejum:	
		Risco cardiovascular:	
		Extremo: < 55 mg/dL	
		Muito alto: < 65 mg/dL	
		Alto: < 80 mg/dL	
		Baixo/moderado: < 100 mg/dL	
Lipoproteína (a) (Lp(a))		Em jejum e sem jejum:	30 a 50 mg/dL (75 a 125 nmol/L) – risco cardiovascular moderado
		< 30 mg/dL (75 nmol/L)	> 50 mg/dL (125 nmol/L) – risco cardiovascular alto
			> 180 mg/dL (450 nmol/L) – risco cardiovascular muito alto

heFH: hipercolesterolemia familiar heterozigótica; hoFH: hipercolesterolemia familiar homozigótica; HDL; lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade. F: feminino; M: masculino. Em níveis de TG > 200 mg/dL (2,3 mmol/L), o LDL-C não é calculado. O indicador equivalente de risco cardiovascular é então o nível de não HDL-C ou ApoB. Quando valores alarmantes são detectados, a consulta médica urgente é indicada. Fonte: Solnica *et al.*, 2024.

MATERIAL

1.3 EXAMES BIOQUÍMICOS E LABORATORIAIS DE DOENÇA CARDÍACA

1.3.1 Introdução

Biomarcadores e fatores de risco tradicionais de DCV foram encontrados especialmente por meio de observações

clínicas. No entanto, ainda não há um consenso na literatura consultada sobre estratificação mais sofisticada de fatores de risco de DCV e previsão mais confiável de resultados de tratamento, destacando-se a necessidade de compreensão mais abrangente dos mecanismos da doença no nível molecular (Zhang e Schmidlin, 2024).

Assim, um dos maiores desafios na prevenção e no tratamento de DCV são as diferenças interindividuais na progressão da doença e nas respostas ao tratamento, que correspondem a vários fatores que são difíceis de identificar, como, p. ex., pessoas diferentes expostas a diferentes xenobióticos (compostos alimentares, fumaça de cigarro) e, portanto, diferentes misturas de fatores de risco exógenos. Mesmo quando expostos aos mesmos xenobióticos, em virtude de diferenças intrínsecas (p. ex., gênero, história familiar, etnia), o nível de exposição ao risco e o risco real imposto a cada indivíduo serão diferentes, e a caracterização qualitativa dos fatores de risco por si só não será suficiente para fornecer soluções clínicas eficazes para os indivíduos (Zhang e Schmidlin, 2024).

Para enfrentar esses desafios, é necessária uma compreensão consistente dos mecanismos de DCV e a identificação de biomarcadores clínicos mais quantificáveis e acionáveis (em vez de fatores de risco descritivos ou qualitativos), que requer diferenciação sistemática de vários tipos de moléculas biológicas (p. ex., DNA, RNA, proteínas, lipídios, metabólitos) e análise das informações que fluem por diferentes camadas moleculares (p. ex., transcrição, tradução, reações enzimáticas) com tecnologias baseadas em laboratório. Além disso, para identificar biomarcadores preditivos/diagnósticos/prognósticos que sejam clinicamente informativos e acionáveis, é necessário poder estatístico significativo ao se tirar conclusões, o que requer grandes tamanhos de amostra (Fechine *et al.*, 2022; Silva *et al.*, 2023; Zhang e Schmidlin, 2024).

Esses requisitos são aceitos pelas tecnologias ômicas que descobrem uma quantidade sem precedentes de informações moleculares e têm rendimento e robustez cada vez maiores.

Enquanto, não se encontram quais os biomarcadores indicados para doença cardíaca, utiliza-se os antigos biomarcadores (Tabelas de 1.1 a 1.6) incorporando um novo olhar sobre DC e LDL-C. A grande maioria dos ensaios clínicos

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

empregou a mudança na concentração plasmática de LDL-C como seu principal desfecho bioquímico, e o debate ainda continua a existir sobre a medida de escolha para avaliação e acompanhamento de pacientes a longo prazo e para predição de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA). Enquanto alguns especialistas justificam o uso de LDL-C como o marcador de escolha, outros concordam em usar não HDL-C ou apolipoproteína B (ApoB) como marcadores preferenciais, cada um com prós e contras. Considerando o fato de não exigir um estado de jejum para medição e superioridade ao LDL-C na estimativa do risco de DCVA, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) decidiu incorporar o não HDL-C, em vez do LDL-C, como o parâmetro lipídico de escolha na estimativa do risco de DCVA (Ahrari, 2024).

No entanto, essa abordagem não tem sido consistente porque as submissões de evidências da indústria para as avaliações tecnológicas foram baseadas no LDL-C, e em avaliações tecnológicas mais recentes do NICE, os limites do LDL-C foram empregados para avaliar a elegibilidade para medicamentos como evolocumab, alirocumab e inclisiran. Além disso, o diagnóstico de hipercolesterolemia familiar é feito predominantemente na concentração de LDL-C, sendo a doença caracterizada como um distúrbio do metabolismo do LDL. Assim, atualmente, as medições de não HDL-c e LDL-C são necessárias para avaliar o paciente dislipidêmico adequadamente (Ahrari, 2024).

1.4 VISÃO ATUAL SOBRE NUTRIÇÃO E DOENÇA CARDIOVASCULAR

1.4.1 Consumo de gordura e doenças cardiovasculares

Por décadas, a sabedoria convencional tem sido que a ingestão de gordura saturada é prejudicial à saúde CV, obstrui as artérias, aumenta o risco de DCV e leva a ataques cardíacos (Astrup *et al*., 2011; Vijayakumar *et al*., 2016); porém, o papel da gordura saturada tem sido cada vez mais questionado (Astrup *et al*., 2011; Harcombe, Baker e Davies, 2016). Estudos com evidências científicas rigorosas

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

crescentes de revisões sistemáticas, metanálises de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais não encontraram efeitos benéficos da redução da ingestão de gordura saturada sobre DCV e mortalidade total (Astrup *et al.*, 2020).

Um estudo de revisão, que discutiu as evidências científicas mais recentes sobre a associação entre gordura saturada na dieta e DCV, que foi analisado e revisado em sua totalidade, dois estudos observacionais, dois ensaios controlados randomizados, 22 revisões sistemáticas e metanálises publicadas entre 2010 e 2021, e os respectivos resultados, não observaram associação significativa entre gordura saturada na dieta e RCV, DCV, infarto do miocárdio e/ou mortalidade (Valk, Hammill e Grip, 2022).

É importante salientar que as gorduras saturadas representam uma categoria altamente heterogênea, com comprimentos variados de cadeias de ácidos graxos obtidos de diversos alimentos, que possivelmente têm diferentes efeitos cardiometabólicos e fisiológicos com diferentes manifestações clínicas, como as DCV (Mozaffarian, 2016; Forouhi *et al.*, 2018; Martínez-González, Gea e Ruiz-Canela, 2019; Khaw *et al.*, 2018).

Nesse contexto, os efeitos da gordura saturada na saúde cardiovascular continuam sendo um tópico controverso na literatura consultada.

1.4.2 Consumo de ovo e doenças cardiovasculares

Os ovos são uma fonte rica de proteínas (Réhault-Godbert, Guyot e Nys, 2019), as quais são um macronutriente essencial, fornecendo aminoácidos e nitrogênio, que são necessários para o crescimento e a manutenção dos tecidos. Além de ser uma fonte de energia (Wild *et al.*, 2016), os ovos são considerados uma boa fonte de nutrientes essenciais, como vitaminas B, folato, ácidos graxos insaturados, vitaminas lipossolúveis (E, D, A e K), colina e vários minerais e oligoelementos (Réhault-Godbert, Guyot e Nys, 2019). São também uma das principais fontes de colesterol na dieta humana (Ji *et al.*, 2021; McNamara, 2015).

De acordo com o United States Department of Agriculture (USDA), um ovo fornece cerca de 5 g de gordura, 187 mg de colesterol, 147 mg de colina e 6 g de proteína de alta

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

qualidade (McNamara, 2015). As diretrizes aconselham consumir menos de 300 mg/dia de colesterol para minimizar a elevação do colesterol no sangue, apesar da falta de estudos consistentes de que comer ovos pode causar níveis elevados de colesterol (Kraus, 2000). Assim, é interessante enfatizar que as mais recentes Dietary Guidelines for Americans 2020-2025 não estabelecem mais restrições ao consumo de ovos; em vez disso, defendem o consumo de ovos como parte de uma dieta saudável (U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture, 2020).

Pesquisadores têm estudado a relação entre consumo de ovos e saúde, mas as descobertas são frequentemente conflitantes, tornando desafiador estabelecer diretrizes com base em evidências (Réhault-Godbert, Guyot e Nys, 2019), desencadeando a inconsistências entre as diretrizes internacionais (Li *et al.*, 2013). Além disso, os estudos recentes são contraditórios quanto à possível relação entre consumo de ovos e mortalidade e morbidade por DCV (Carter *et al.*, 2023).

Um possível esclarecimento para a controvérsia é que os alimentos ricos em colesterol também são ricos em gordura saturada (Soliman;2018), o que está bem documentado para aumentar o colesterol LDL e o risco de DCV (Hu, Manson e Willett, 2001). Assim, é difícil determinar os efeitos independentes do colesterol dietético no perfil lipídico do sangue (Carter *et al.*, 2023).

Com base em bancos de dados com relação aos perfis de nutrientes, os ovos são ricos em colesterol, mas pobres em gordura saturada, com o ovo inteiro grande médio (50 g) contendo 244 mg de colesterol, mas apenas 1,2 g de gordura saturada (Food Standards Australia New Zealand, 2014). No entanto, os ovos, como qualquer alimento individual, não são consumidos isoladamente, mas como parte de uma dieta geral, o que pode influenciar a ingestão de colesterol total e gordura saturada (Carter *et al.*, 2023). Assim, a controvérsia em torno do impacto do consumo de alimentos ricos em colesterol, incluindo ovos, no risco de DCV permanece (Carter *et al.*, 2023)

Portanto, a sugestão de que o consumo de ovos por si só promove o risco e o desenvolvimento de DCV é insustentável/questionável em comparação com a complexidade geral, pois envolve inúmeros fatores, como padrão alimentar, atividade física e predisposição genética (Carter *et al.*, 2023).

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

A melhor evidência para a prevenção de DCV é adotar uma mudança no padrão alimentar geral (Pallazola *et al.*, 2019) e, portanto, a orientação alimentar para reduzir o risco de DCV deve se concentrar na implementação de um padrão alimentar saudável em vez de remover um único alimento, como ovos (Carter *et al.*, 2023).

1.4.3 Flavonoides e doenças cardiovasculares

Os flavonoides são polifenóis naturais presentes principalmente em frutas, vegetais, grãos, cascas, raízes, caules, flores, chá e vinho. Evidências acumuladas apoiam o potencial dos flavonoides em atenuar o desenvolvimento de DCV e reduzir a mortalidade por DCV ao inibir a disfunção endotelial, pois os flavonoides e seus metabólitos atenuam a regulação negativa da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e os níveis de espécies reativa de oxigênio (ROS) para aumentar a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO). Além disso, os flavonoides inibem o estresse oxidativo endotelial e a indução pró-inflamatória ao inibir a atividade do fator de transcrição, desempenhando um papel significativo na prevenção de DCV causada por arteriosclerose relacionada com disfunção endotelial (Yamagata e Yamori, 2020; Mansour *et al.*, 2024).

Os mecanismos atribuídos a esses compostos parecem envolver mitigação da inflamação, alteração da composição do microbioma, aumento da integridade da barreira, indução do transporte reverso de colesterol e ativação da sinalização do receptor farnesoide X (Mansour *et al.*, 2024).

Assim, os flavonoides desempenham inúmeros papéis protetores em razão de seus efeitos anti-inflamatórios, anticancerígenos, hipoglicêmicos e antioxidantes (Panche, Diwan e Chandra, 2016; Khan *et al.*, 2021; García-Lafuente *et al.*, 2009; Giordo *et al.*, 2021). Logo, não é surpreendente que esses fitoquímicos tenham sido amplamente estudados contra várias doenças, incluindo DCV (Slika *et al.*, 2022; Fardoun *et al.*, 2020; Maaliki *et al.*, 2019; Fardoun *et al.*, 2019; Fardoun *et al.*, 2017; Al Disi, Anwar e Eid, 2016; Anwar, Al Disi e Eid, 2016).

Esse efeito protetor da ingestão de flavonoides pode ser explicado por vários mecanismos potenciais, conforme Quadro 1.1. O desenvolvimento de DCV pode ser prevenido pelas funções antioxidante, anti-inflamatória e vasodilatadora. Os flavonoides podem diminuir o dano oxidativo por meio da

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

atividade de eliminação de radicais livres, porque eles têm grupos hidroxila. A propriedade antioxidante dos flavonoides pode estar ligada à ação anti-inflamatória, e o seu alto consumo está associado a biomarcadores de inflamação de baixo valor, como o fator nuclear kappa B (NF-κB) e a proteína C-reativa (PCR). Além disso, o flavonoide pode induzir a dilatação mediada pelo fluxo por meio da influência dos níveis de óxido nítrico, que é um potente vasodilatador.

AUTORIA

QUADRO 1.1. Fontes alimentares dos principais polifenóis, subclasse flavonoides

Classe polifenol	*Exemplos*	*Fontes de alimentos*
Flavonoides	Quercetina	Chá preto, chá verde, vinho tinto, vinho branco, nozes, amêndoas, maçã com casca, mirtilo, laranja, chocolate amargo, espinafre cru, cebola, produtos *Brassicaceae* (p. ex., couve, brócolis).
	Miricetina	
	Kaempferol	
Flavan-3-óis	Catequina	Chá preto, chá verde, vinho tinto, amêndoas, avelãs, maçã com casca, mirtilo, chocolate amargo.
	Epicatequina	
	Gallocatequina	
	Epicatequina-3-galato	
	Epigalocatequina-3-galato	
Flavanóis flavanonas	Eriodictyol	Frutas cítricas e sucos, tomates e produtos derivados de tomate.
	Naringenina	
	Hesperetina	
Flavonas	Apigenina	Misturas de grãos, óleos vegetais, aipo, pimentão.
	Luteolina	
Isoflavonas	Daidzeína	Soja, tofu, leguminosas.
	Genisteína	
	Gliciteína	
Antocianinas	Cianidina	Vinho tinto, mirtilo, jabuticaba, romã, milho azul.
	Delfinidina	
	Petunidina	
	Malvidina	
	Peonidina	
Proantocianidinas	Procianidinas (oligômeros de epicatequina)	Semente de uva, vinho tinto, mirtilo, amora, groselha preta, chá verde, chá preto, cacau, amendoim, casca de pinheiro.
	Prodelfinidina (polímeros de epigalocatequina)	

Fonte: Fraga *et al*., 2019.

O acúmulo de evidências de metanálises anteriores relataram que a ingestão de flavonoides está inversamente associada ao risco de câncer relacionado com o tabagismo, ao câncer de mama e ao diabetes tipo 2. A alta ingestão de flavonoides pode ajudar a reduzir o risco de mortalidade total por meio da diminuição da incidência dessas doenças (Kim e Je, 2017).

1.4.4 Fitoesteróis e doenças cardiovasculares

Os fitoesteróis são compostos lipossolúveis pertencentes à família dos triterpenos, presentes na maioria das células vegetais, que contribuem para a estrutura e estabilidade das membranas. Caracterizam-se por uma estrutura tetracíclica, com uma cadeia lateral na posição 17 do anel D. Sua estrutura é muito semelhante à do colesterol, que é, de longe, o esterol mais abundante nas células animais, nas quais desempenha um papel estrutural semelhante (Poli *et al.*, 2021; Moreau *et al.*, 2018).

Os fitoesteróis diferem do colesterol na cadeia lateral ligada em sua posição C-17; o sitosterol, p. ex., tem um grupo etil ligado em C-24 da cadeia lateral, enquanto o campesterol tem um grupo metil na mesma posição, que é vazio no colesterol (Poli *et al.*, 2021). Os fitoestanóis são derivados 5alfa-saturados dos fitoesteróis (Gylling e Simonen, 2015). Várias centenas de moléculas diferentes de fitoesteróis foram identificadas em células vegetais; as mais comuns são beta-sitosterol, campesterol, estigmasterol, brassicasterol e avenasterol (Feng *et al.*, 2020; Vezza *et al.*, 2020).

O conteúdo alimentar em fitoesteróis é mais presente em frutas oleosas, sementes oleaginosas e nos óleos obtidos a partir delas (Ostlund *et al.*, 2002; Jimenez-Escrig, Santos-Hidalgo e Saura-Calixto, 2006). O óleo de colza, o óleo de gérmen de trigo e o óleo de milho são os óleos mais ricos em fitoesteróis, enquanto entre os vários tipos de frutas oleosas, o maior conteúdo é encontrado nos pistaches (Esche, Muller e Engel, 2013). Os fitoesteróis também estão presentes em leguminosas e cereais, ao passo que frutas e vegetais contêm quantidades muito menores (Poli *et al.*, 2021). Em geral, a concentração de fitoesteróis totais em vegetais varia de alguns miligramas ou dezenas de miligramas por 100 g de

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

frutas e vegetais até mais de 1.000 mg por 100 g em alguns óleos vegetais, com grandes diferenças entre os diferentes alimentos (Wang *et al.*, 2018).

Em países europeus, a ingestão alimentar geral de fitoesteróis é de cerca de 250 a 400 mg/dia, com uma alta variabilidade, um valor bastante semelhante à ingestão alimentar de colesterol, que pode variar de acordo com o padrão alimentar prevalente, destacando-se que o maior teor foi encontrado em dietas veganas (até 500 mg/dia) (Ras *et al.*, 2015; Poli *et al.*, 2021).

O fitoesterol alimentar mais abundante é o sitosterol (cerca de 60% a 70% do total de fitoesteróis na dieta), seguido pelo campesterol (16%) e estigmasterol (10%), enquanto o sitostanol, o campestanol e o delta 5 avenasterol contribuem coletivamente com < 10% (Racette *et al.*, 2009).

Estudos indicam que o consumo de fitoesteróis resulta na redução do nível de colesterol em virtude da inibição da absorção intestinal e do aumento da excreção nas fezes (Lv *et al.*, 2023; Duan *et al.*, 2022).

Segundo a II Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (2022) a suplementação de fitoesteróis deve ser iniciada somente após os cinco anos, em doses de 1,2 a 1,5 grama por dia, e deve ser monitorada regularmente para avaliar a eficácia e segurança do tratamento (Santos *et al.*, 2020). Estudos observaram que o fitoesterol reduz o nível de colesterol por meio de uma inibição competitiva da absorção de colesterol e da modulação de genes envolvidos no metabolismo do colesterol em enterócitos e hepatócitos (Lv *et al.*, 2023; Feng *et al.*, 2020).

As diretrizes de dislipidemia European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS) (2019) reconhecem os fitoesteróis como uma estratégia terapêutica capaz de reduzir o colesterol LDL, com nível de evidência A, sem efeitos relevantes nos níveis plasmáticos de colesterol HDL e TG (Mach *et al.*, 2020). As diretrizes ESC (2014) observaram ausência de efeitos colaterais significativos associados ao seu uso (Stock, 2014) e recomendam a suplementação em doses de até 2 g/dia após a refeição principal, levando a uma redução média do colesterol LDL variando de 7% a 10% em:

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

a. Indivíduos com níveis elevados de colesterol com RCV baixo ou intermediário, sem indicação de tratamento medicamentoso.
b. Indivíduos de alto ou muito alto risco que não atingem sua meta terapêutica em termos de colesterol LDL, apesar do tratamento com estatinas (ou que não toleram estatinas) aos quais os fitoesteróis podem ser administrados em adição à terapia medicamentosa.
c. Adultos e crianças (maiores de 6 anos) com hipercolesterolemia familiar, dentro da estrutura das Diretrizes ESC 2014 (Mach *et al*., 2020).

Poli *et al*. (2021) observaram que os alimentos funcionais ou suplementos que contêm fitoesteróis são eficazes no controle dos níveis de colesterol LDL plasmático se usados adequadamente e tomados diariamente. Seu efeito redutor do colesterol é rápido (percebido após cerca de três semanas); no entanto, ele só se mantém se a ingestão de fitoesteróis for rotineira, destacando que o uso correto de fitoesteróis induz uma redução média do colesterol LDL plasmático de 9% a 10%, que pode chegar a 12,5% com dosagens mais altas (Marangoni e Poli, 2010). Essa redução soma-se àquela obtida por meio de dieta adequada e pode ser maior em alguns indivíduos, ou seja, dependendo do perfil do indivíduo, que envolve RCV, perfil lipídico, entre outros (Tabela 1.8) (Poli *et al*., 2021).

Observamos que as diretrizes revisadas da ESC/EAS para o gerenciamento de dislipidemias incluíram pela primeira vez uma recomendação para esteróis vegetais como parte de mudanças no estilo de vida para reduzir os níveis de colesterol sérico; porém, evidências genéticas recentes sugerem que os esteróis vegetais *per se* são aterogênicos (Makhmudova *et al*., 2021).

No entanto, não há consenso na literatura; por isso, essas descobertas apoiam a solicitação de mais estudos, com ensaios clínicos randomizados com resultados cardiovasculares rígidos, antes de uma recomendação geral para esteróis vegetais como forma de redução dos níveis de colesterol sérico, conforme reiterado recentemente pela German Cardiac Society (Makhmudova *et al*., 2021; Weingärtner *et al*., 2020).

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

TABELA 1.8. Propriedade dos alimentos funcionais com destaque para doenças cardiovasculares

Alimentos funcionais com destaque para doenças cardiovasculares	*Componente principal*	*Ação*	*Quantidade recomendada*
Soja	Isoflavona	Diminui o LDL-C e eleva o HDL-C.	25 g de proteína de soja/dia.
Aveia	B-glucana (fibra solúvel)	Eleva a síntese de ácidos biliares.	Farelo: 25 a 100 g/dia; farinha: 5 a 140 g/dia.
Farelo de arroz	B-glucana	–	–
Fibras	Fibras solúveis	Reduzem o tempo de trânsito gastrointestinal e ajudam na eliminação do colesterol.	–
Tomate	Licopeno	Bloqueia a oxidação de LDL-C.	–
Alho	Alicina	Bloqueia a oxidação de LDL-C e inibe a síntese de colesterol hepático.	600 mg a 900 mg (um dente de alho).
Chá-verde	Flavonoides (catequinas)	Antioxidante.	Cinco xícaras por dia.
Uva	Resveratrol e flavonoides	Tem efeito anti-inflamatório, reduz a agregação plaquetária e evita a oxidação de LDL-C.	–
Linhaça	Lignanas	Tem efeito anti-inflamatório e reduz a pressão arterial, a agregação plaquetária e TG.	–
Peixe (arenque, atum, salmão, cavala, sardinha, truta e fígado de bacalhau)	Ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosaexaenoico (DHA)	Reduz TG plasmáticos.	2 a 3 vezes por semana.
Azeite de oliva	Ácidos graxos monoinsaturados (AGM)	Diminui a agregação plaquetária e os níveis de LDL-C e de colesterol total.	15 mL/dia.
Óleos vegetais, vegetais e gérmen de trigo	Fitoesteróis	Diminuem a absorção de colesterol alimentar.	1 g de fitoesteróis por dia.
Oleaginosas (amendoim, amêndoas e castanha)	Resveratrol (rico em AGM), zinco,[1] cálcio,[2] selênio[3]	Aumentam as defesas do organismo,[1] melhoram a ossificação,[2] protegem as células,[3] auxiliam na redução dos valores de LDL-C.	–

(continua)

TABELA 1.8. Propriedade dos alimentos funcionais com destaque para doenças cardiovasculares (continuação)

Alimentos funcionais com destaque para doenças cardiovasculares	***Componente principal***	***Ação***	***Quantidade recomendada***
Prebióticos e probióticos	–	Prebióticos: estimulam o crescimento de bactérias no cólon; probióticos: suplementos alimentares com microrganismos vivos); auxiliam na redução dos valores de colesterol.	Fontes de prebióticos: fibras dietéticas, açúcares não solúveis, amidos e oligossacarídeos-inulina e fruto-oligossacarídeo (FOS): cebola, tomate, centeio, alho, banana e semente de girassol.
Berinjela	Ácido ferrúlico, ácido linolênico e licopeno	Auxilia na redução de TG..	–
Leguminosas, vegetais folhosos verde-escuros e cereais integrais	Ácido fólico (ressalta-se que as vitaminas B6 e B12 também são necessárias para que a ação descrita ao lado aconteça)	Revertem ou evitam a hiper-homocisteinemia, que representa fator de risco para a aterosclerose.	–
Farelo de cereais, espinafre, carne bovina e sardinhas	Coenzima Q10	Realizam a proteção da mitocôndria, pela supressão da peroxidação lipídica.	–
Caju	Vitamina E e gordura monoinsaturada	Evita patologias cardiovasculares.	–
Feijão	Fibra solúvel	Auxilia na redução dos valores de colesterol.	–
Iogurte	Probiótico e contém menos lactose	–	–
Cottage (cremoso e desnatado)	Rico em cálcio	Atua no aproveitamento de insulina e na deposição de cálcio nos ossos.	–
Ricota	Cálcio, com a menor quantidade de sal entre todos os queijos	Auxilia nos valores da pressão sanguínea.	–

(continua)

TABELA 1.8. Propriedade dos alimentos funcionais com destaque para doenças cardiovasculares (continuação)

Alimentos funcionais com destaque para doenças cardiovasculares	*Componente principal*	*Ação*	*Quantidade recomendada*
Yakult®	Lactobacilos	Melhora a função intestinal e a imunologia, além de auxiliar na redução dos lipídeos sanguíneos.	–
Chocolate amargo	Rico em fenóis	Melhora o fluxo sanguíneo.	–
Óleo de canola	Rico em ômega-3 e ômega-6	Auxilia na redução dos lipídeos.	–
Abacate	Elevado teor de gordura monoinsaturada e vitamina E	Além de combater cardiopatias, é indicado para câncer.	–
Gergelim	Gordura mono e poli-insaturada	Aumenta o cálcio destinado aos ossos.	–
Leite desnatado	–	Eleva o cálcio para hipertensão e cálcio de cólon.	–
Cebola	Fruto-oligossacarídeos	Reduz o colesterol.	–
Quiabo	Fibras solúveis	Auxilia na redução do colesterol.	–
Romã	Ácidos graxos púnicos	Reduz o colesterol.	–
Frutas vermelhas	Flavonoide e ácido elájico	Antirradicais livres.	–
Maçã	Pectina e quercitina	Reduz a absorção do colesterol.	–
Banana	Potássio	Atua na fluidez do sangue e auxilia na diminuição da pressão arterial.	–

Fonte: Elaborada pelos autores.

MATERIAL

1.4.5 Ômega-3 e doenças cardiovasculares

Secularmente, o óleo de peixe é estudado e recomendado para a prevenção de doenças. No entanto, atualmente, o uso regular de suplementos de óleo de peixe pode ser um fator de risco para fibrilação atrial e acidente vascular cerebral (AVC)

entre a população em geral, mas pode ser benéfico para a progressão da DCV, desde a fibrilação atrial até grandes eventos cardiovasculares adversos e da fibrilação atrial até a morte (Chen *et al.*, 2024. Em razão disso, são necessários mais estudos.

A correlação entre os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (PUFA ômega-3) e a incidência de osteoartrite (OA) foi estabelecida, mas a pesquisa sobre a perspectiva a longo prazo dos pacientes com OA permanece limitada. Esse estudo investiga a associação entre a ingestão de PUFA ômega-3 e o risco de mortalidade CV e por todas as causas na população com OA dos Estados Unidos. Uma coorte de 3.467 pacientes com OA da National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de 2005 a 2018 foi estudada. Modelos de regressão de riscos proporcionais de Cox, curvas Kaplan-Meier e análises de subgrupos foram usados para avaliar a relação entre a ingestão de PUFA ômega-3 e a mortalidade. A relação dose-resposta foi examinada usando um modelo de *spline* cúbico restrito (RCS). Entre os 3.467 pacientes com OA, houve 459 mortes por todas as causas e 175 mortes por CV. Os PUFAs ômega-3 foram significativamente correlacionados negativamente com a mortalidade por todas as causas (IC 95%: 0,59 – 0,93, p = 0,011), mas não com a mortalidade por CV (IC 95%: 0,29 – 1,04, p = 0,056). A maior ingestão de PUFA ômega-3 foi associada a uma diminuição de 49% na mortalidade por todas as causas. As curvas de Kaplan-Meier mostraram taxas de mortalidade por todas as causas mais baixas naqueles com maior ingestão de PUFA ômega-3. A correlação inversa foi mais pronunciada entre os indivíduos que viviam com um parceiro. A análise dose-resposta indicou uma relação linear negativa entre a ingestão de PUFA ômega-3 e a mortalidade por todas as causas. O aumento da ingestão de PUFA ômega-3 está associado a uma diminuição do risco de mortalidade por todas as causas em pacientes com OA (Huang, Jiang e Gong, 2024).

São necessários mais estudos para determinar os mecanismos precisos para o desenvolvimento e prognóstico de eventos de DCV com o uso regular de suplementos de óleo de peixe.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

▶ Caso clínico comentado

Observe as Tabelas 1.9, 1.10 e 1.11.

TABELA 1.9. Mapa conceitual para estudo de caso

Perfil do paciente	*História médica*	*Conduta dietética*
Homem, 68 anos, foi admitido no Hospital Universitário Lauro Wanderley no dia 26/06/2013 relatando episódio de dor intensa em membro inferior direito (MID) há 2 meses; procurou assistência médica, que constatou a presença de um trombo na artéria femoral. Após a realização de exames nos membros inferiores (MMII), constatou-se oclusão da artéria femoral comum esquerda + aneurisma trombosado em um terço distal poplíteo e aneurisma da artéria femoral superficial direita + oclusão bilateral de artérias tibiais posteriores. O paciente evolui clinicamente estável, sem queixas, com sono e apetite preservados, pele e mucosa corada, hidratado, e relatou que estava constipado e aguardando a prótese para a realização da cirurgia.	De acordo com prontuário médico, exames laboratoriais e Doppler colorido venoso do MID, o paciente tem o diagnóstico definitivo de aneurisma gigante da artéria femoral, diabetes *mellitus* e hipertensão arterial. No dia 29/07, foi realizada a cirurgia vascular *bypass* arterial de MID femoropoplíteo. O paciente, após a cirurgia, apresentou edema de MID, que aumentou no decorrer dos dias (3+/4+), e edema de joelho (3+/4+). No dia 14/08, o paciente apresentou quadros de febre, e a extremidade do MID estava fria e com cianose fixa, apresentando sinais de sofrimento da pele com bolhas na face lateral do tornozelo e no dorso do hálux. O paciente foi encaminhado para a realização da cirurgia de amputação do MID acima do tornozelo nesse mesmo dia. Pressão arterial (PA): 140/80 mmHg.	Dieta via oral para paciente diabético e hipertenso apresentando as seguintes características: normocalórica com base no peso amputado de 70,58 kg; normoglicídica com seleção, priorizando os carboidratos complexos e com aumento do consumo de fibras para o controle do trânsito intestinal e melhor resposta glicêmica; normoproteica, para facilitar a biodisponibilidade proteica; normolipídica com seleção (monoinsaturada, 12,8%, poli-insaturada, 6,03% e saturada, 4,37%). Foram utilizados dois suplementos: o SUP 2, que é indicado para pacientes em pré e pós-cirúrgico, e o Diamax, que auxilia nas complicações provocadas pelo diabetes. A dieta deve ser hipossódica para controle da PA. Dieta de consistência normal e fracionada em seis refeições diárias a cada três horas.

Fonte: Elaborada pelos autores.

TABELA 1.10. Dados laboratoriais

Exames	*12/06*	*29/07*	*01/08*	*14/08*	*16/08*	*Interpretação*	*Referências*
Glicemia	–	–	–	109	125	Elevada	70 a 99 mg/dL
Ureia	36	37	–	18	–	Normal	Idade < 50 anos: 19 a 44 mg/dL Idade > 50 anos: 17,9 a 54,9 mg/dL
Creatinina	1,19	0,88	0,83	–	–	Normal	0,9 a 1,3 mg/dL

(continua)

TABELA 1.10. Dados laboratoriais (continuação)

Exames	*12/06*	*29/07*	*01/08*	*14/08*	*16/08*	*Interpretação*	*Referências*
TGO	–	15	–	–	–	Normal	5 a 34 U/L
TGP	–	17	–	–	–	Normal	6 a 55 U/L
Bilirrubina indireta	–	0,45	0,33	–	–	Normal	0 a 0,5 mg/dL
Bilirrubina direta	–	0,39	0,34	–	–	Normal	0 a 0,5 mg/dL
PCR	0,5	–	–	–	–	Normal	< 6 mg/L
Albumina	–	3,1	3	–	–	Reduzida	3,8 a 5,4 g/dL
Hemácias	–	3,54	3,19	3,03	–	Reduzidas	4,5 a 6 milhões /mL
Hemoglobina	–	9,83	9,46	8,79	–	Reduzida	12,8 a 17,8 g/dL
Hematócrito	–	31,22	26,67	26,17	–	Reduzido	40% a 52%
Linfócitos	–	–	26	–	–	Normais	20% a 45%
Leucócitos	–	15.060	13.300	12.230	–	Elevados	4 a 11 mm^3
Plaquetas	–	162.100	132.700	400.600	–	Normais	150 a 450 mil/mm^3
HbA1c	5,8%	–	–	–	–	Normal	Diabetes controlado: 6% a 8%

TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; PCR: proteína C-reativa; HbA1c: hemoglobina glicada. Fonte: Elaborada pelos autores.

TABELA 1.11. Dados antropométricos

Dados antropométricos	*Avaliação nutricional*	*Cálculo das necessidades calóricas*
Peso atual: 70,58 kg. Altura: 1,71 m. IMC: 24,17 kg/m^2. Dobra tricipital: 13 mm. CB: 25,5 cm. CB: 25,5 cm.	Risco de complicações metabólicas, quanto ao estado nutricional. De acordo com o IMC e PCT, o paciente encontra-se em eutrofia. CB com desnutrição leve. CMB com desnutrição moderada.	GET (segundo IMC): 1.212,5 kcal. GET (regra de bolso): 2.117 kcal. GET (Harris-Benedict): 2.053,8 kcal.

IMC: índice de massa corporal; PCT: prega cutânea tricipital; CB: circunferência do braço; CMB: circunferência muscular do braço; GET: gasto energético total. Fonte: Elaborada pelos autores.

MATERIAL PROTEGIDO

▶ Alertas/diagnóstico ou problemas nutricionais

- Alergia alimentar – não.
- Apetite – sim.
- Náuseas/vômitos – não.
- Constipação – sim.

- Diarreia – não.
- Dificuldade de mastigação – não.
- Disfagia – não.
- Odinofagia – não.
- Febre – não.
- Pressão alta – sim.
- Confinado ao leito – após a amputação do membro inferior direito.

▶ Plano terapêutico nutricional

- Evitar a ingestão de açúcares simples.
- Aumentar a ingestão de carboidratos complexos.
- Aumentar o consumo de frutas e verduras ricas em fibras insolúveis (dieta laxante).
- Fracionar as refeições seis vezes/dia, conforme adequação alimentar.
- Reduzir a ingestão de sódio.
- Aumentar a ingestão hídrica.
- Consumir produtos à base de leite desnatado.
- Diminuir a ingestão, em excesso, de gordura saturada e aumentar o consumo de ômega-6 e 3.
- Evitar o consumo de vegetais folhosos verdes enquanto estiver fazendo uso de anticoagulantes.
- Aumentar o consumo de alimentos imunomoduladores.

▶ Interpretação dos dados laboratoriais e possíveis intervenções

Os exames laboratoriais, bem como a interpretação, são de extrema importância para o nutricionista durante a avaliação do estado nutricional, prescrição e evolução dietoterápica do paciente, podendo contribuir para a melhora do quadro clínico.

No presente caso clínico, o paciente apresentava aneurisma gigante da artéria femoral, diabetes *mellitus* e hipertensão arterial.

De acordo com os exames bioquímicos, o paciente apresentou alterações nos valores glicêmicos, fazendo-se necessária a utilização de alimentos ricos em carboidratos complexos, pois eles melhoram a resposta glicêmica, p. ex., pão integral, aveia, inhame, vegetais e frutas. Os suplementos fornecidos pelo hospital têm como fonte de carboidrato complexo a maltodextrina, que é importante no controle da glicemia em pacientes diabéticos.

MATERIAL PROTEGIDO PELOS DIREITOS AUTORAIS

Os valores de ureia e creatinina estão dentro da faixa de referência, indicando que não há comprometimento da função renal. Todos os valores encontrados de transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP), PCR e bilirrubina direta e indireta estão de acordo com os parâmetros desejados, evidenciando que a função hepática está preservada.

Os valores de albumina estão um pouco abaixo da faixa de referência, representando uma depleção leve, que pode ser devida à cirurgia de grande porte realizada no dia 29 de julho de 2013, ocasionando uma inflamação, que pode estar relacionada com essa leve depleção da albumina. Recomendou-se o consumo de alimentos com alto teor proteico, como clara de ovo cozida, queijo ricota, leite e derivados, e os suplementos utilizados pelo paciente, como o SUP 2 e o Diamax, que são compostos por proteínas de alto valor biológico, como a do soro do leite e o caseinato de cálcio, que estimulam o sistema imune e promovem um rápido esvaziamento gástrico.

Os valores de hemácias, hemoglobina e hematócrito estão reduzidos, pois o paciente faz uso de medicamentos que diminuem a absorção de ácido fólico e ferro. Portanto, deve consumir alimentos que sejam fontes de ferro (fígado, carne vermelha e feijão) e de vitamina C, que, por sua vez, auxilia na absorção do ferro não heme da dieta, a exemplo de alimentos como laranja, acerola, abacaxi e outras frutas cítricas. O ferro desempenha um papel essencial na imunidade e no desenvolvimento cognitivo (Gallagher, 2012).

Por outro lado, os valores de leucócitos estão acima da faixa de referência, podendo indicar um processo infeccioso, pois alguns exames foram realizados após o procedimento cirúrgico. Indica-se a ingestão de alimentos imunomoduladores ricos em ferro e zinco, p. ex., pescados, carnes vermelhas e frango. Maiores quantidades de zinco no sangue são encontradas nos eritrócitos e leucócitos, sendo metabolicamente ativo e varia em resposta à ingestão dietética (Gallagher, 2012).

Os níveis de TG encontram-se acima do permitido, fazendo-se necessária uma dieta com 2 a 3 porções de peixes por semana (atum, salmão, cavala), carnes e aves, que são fontes de ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosaexaenoico (DHA) e auxiliarão na redução dos TG, assim como a berinjela,

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

que tem como componentes principais o ácido ferrúlico, o ácido linolênico e o licopeno. O valores do HDL estão reduzidos, sendo indicada uma dieta que utilize de 2 a 4 colheres de chá de óleos e sementes oleaginosas por dia, como o azeite de oliva e o gergelim, alimentos ricos em ômega-3 e ômega-6, que auxiliam no aumento das concentrações de HDL e na diminuição do LDL.

▶ Cardápio qualitativo

Desjejum

- Mamão – 1 fatia pequena.
- Papa de aveia:
  - Aveia – 2 colheres de sopa.
  - Leite – ½ copo.
- Pão integral com clara de ovo cozida:
  - Pão integral – 1 unidade.
  - Clara de ovo cozida – 1 unidade.
  - Leite desnatado – ½ copo.

Lanche

- Suplemento SUP 2.

Almoço

- Salada com azeite de oliva:
  - Salada crua sem vegetais folhosos – 1 porção.
  - Salada cozida – ½ xícara.
  - Azeite de oliva – 2 colheres de chá.
- Peixe ao molho – 1 porção.
- Feijoada simples – 1 concha.
- Arroz cozido – 2 colheres.
- Suco de acerola – ½ copo.

Lanche

- Diamax.

Jantar

- Sopa de legumes com carne:
  - Carne magra – ½ porção.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

- Inhame com frango ao molho:
  - Inhame – ½ fatia.
  - Frango ao molho.
- Suco de caju – 1 copo.

Colação

- Biscoito integral – 2 unidades.
- Suco de acerola – ½ copo.

▶ Considerações finais

A dietoterapia recomendada para o paciente foi de consistência normal e fracionada seis vezes ao dia, com utilização de alimentos e suplementos que auxiliarão no controle glicêmico e são fontes de ômega-6 e ômega-3, que modulam o sistema imune, e de ômega-9, que reduz a incidência de DCV.

Detectou-se um quadro de anemia; portanto, estimulou-se a utilização de alimentos ricos em ferro e vitamina C. Para o quadro de constipação, foram indicadas as fontes alimentares laxativas, como ameixa, mamão, laranja etc.

Assim, ressalta-se a importância do trabalho do nutricionista no tratamento dessas patologias e de uma conduta dietoterápica adequada subsidiada pela interpretação dos exames bioquímicos, constituindo uma forma de otimizar o tratamento.

Bibliografia

Ahrari KA. Lipid management: insights from NICE clinical guidelines 2023. Heart Vessels Transplant. 2024;8:1-5.

Al Disi SS, Anwar MA, Eid AH. Anti-hypertensive herbs and their mechanisms of action: Part I. Front Pharmacol. 2016;6:1-24.

American College of Cardiology. Disponível na Internet: https://tools.acc.org/ ascvd-risk-estimator-plus/#!/calculate/estimate/.

Anwar MA, Al Disi SS, Eid AH. Anti-hypertensive herbs and their mechanisms of action: Part II. Front Pharmacol. 2016;7:1-25.

Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, Hermansen K, Hu FB, Jakobsen MU, et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? Am J Clin Nutr. 2011;93(4):684-8.

Astrup A, Magkos F, Bier DM, Brenna JT, de Oliveira Otto MC, Hill JO, et al. Saturated fats and health: a reassessment and proposal for food-based recommendations: JACC state-of the-art review. J Am Coll Cardiol. 2020;76(7):844-57.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Banach M, Burchardt P, Chlebus K, Dobrowolski P, Dudek D, Dyrbuś K, et al. PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021. Arch Med Sci. 2021;17(6):1447-547.

Boren J, Matikainen N, Adiels M, Taskinen MR. Postprandial hipertriglicerydemia as a coronary risk factor. Clin Chim Acta. 2014;431:131-42.

Bucolo G, David H. Quantitative determination of sérum triglycerides by the use of enzymes. Clin Chem. 1973;19(5):476-82.

Carter S, Connole ES, Hill AM, Buckley JD, Coates AM. Eggs and cardiovascular disease risk: an update of recent evidence. Curr Atheroscler Rep. 2023;25(7):373-80.

Chen G, Qian ZM, Zhang J, Zhang S, Zhang Z, Vaughn MG, et al. Regular use of fish oil supplements and course of cardiovascular diseases: prospective cohort study. BMJ Med. 2024;3(1):e000451.

Colantonio LD, Bittner V, Reynolds K, Levitan EB, Rosenson RS, Banach M, et al. Association of serum lipids and coronary heart disease in contemporary observational studies. Circulation. 2016;133(3):256-64.

Duan Y, Gong K, Xu S, Zhang F, Meng X, Han J. Regulation of cholesterol homeostasis in health and diseases: from mechanisms to targeted therapeutics. Signal Transduct Target Ther. 2022;7(1):265.

Esche R, Müller L, Engel KH. Online LC-GC-based analysis of minor lipids in various tree nuts and peanuts. J Agric Food Chem. 2013;61(47):11636-44.

Fardoun M, Al-Shehabi T, El-Yazbi A, Issa K, Zouein F, Maaliki D, et al. Ziziphus nummularia inhibits inflammation-induced atherogenic phenotype of human aortic smooth muscle cells. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:6409385.

Fardoun M, Iratni R, Dehaini H, Eid A, Ghaddar T, El-Elimat T, et al. 7-O-methylpunctatin, a novel homoisoflavonoid, inhibits phenotypic switch of human arteriolar smooth muscle cells. Biomolecules. 2019;9(11):1-24.

Fardoun MM, Maaliki D, Halabi N, Iratni R, Bitto A, Baydoun E, et al. Flavonoids in adipose tissue inflammation and atherosclerosis: one arrow, two targets. Clin Sci (Lond). 2020;134(12):1403-32.

Fechine CPN, Monteiro MGCA, Tavares JF, Souto AL, Luna RCP, Silva CSO, et al. Choline metabolites, hydroxybutyrate and HDL after dietary fiber supplementation in overweight/obese hypertensive women: a metabolomic study. Nutrients. 2021;13(5):1-12.

Feng S, Belwal T, Li L, Limwachiranon J, Liu X, Luo Z. Phytosterols and their derivatives: potential health-promoting uses against lipid metabolism and associated diseases, mechanism, and safety issues. Compr Rev Food Sci Food Saf. 2020;19(4):1243-67.

Food Standards Australia New Zealand. AUSNUT 2011–13 – Australian food composition database. Canberra: FSANZ; 2014.

Forouhi NG, Krauss RM, Taubes G, Willett W. Dietary fat and cardiometabolic health: evidence, controversies, and consensus for guidance. BMJ. 2018;361:k2139.

Fraga CG, Croft KD, Kennedy DO, Tomás-Barberán FA. The effects of polyphenols and other bioactives on human health. Food Funct. 2019;10(2):514-28.

García-Lafuente A, Guillamón E, Villares A, Rostagno MA, Martínez JA. Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. Inflamm Res. 2009;58(9):537-52.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Giordo R, Nasrallah GK, Posadino AM, Galimi F, Capobianco G, et al. Resveratrol-elicited PKC inhibition counteracts NOX-mediated endothelial to mesenchymal transition in human retinal endothelial cells exposed to high glucose. Antioxidants. 2021;10(2):224.

Gylling H, Simonen P. Phytosterols, phytostanols, and lipoprotein metabolism. Nutrients. 2015;7(9):7965-77.

Harcombe Z, Baker JS, Davies B. Evidence from prospective cohort studies does not support current dietary fat guidelines: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med. 2016;51(24):1743-9.

Hu FB, Manson JE, Willett WC. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. J Am Coll Nutr. 2001;20(1):5-19.

Huang S, Jiang J, Gong H. Association between dietary omega-3 fatty acid intake and all-cause mortality in patients with osteoarthritis: a population-based prospective cohort study. Sci Rep. 2024;14(1):26516.

Ji N, Huang Z, Zhang X, Sun Y, Ye S, Chen S, et al. Association between egg consumption and arterial stiffness: a longitudinal study. Nutr J. 2021; 20(1):1-8.

Jiménez-Escrig A, Santos-Hidalgo AB, Saura-Calixto F. Common sources and estimated intake of plant sterols in the Spanish diet. J Agric Food Chem. 2006;54(9):3462-71.

Khan J, Deb PK, Priya S, Medina KD, Devi R, Walode SG, et al. Dietary flavonoids: cardioprotective potential with antioxidant effects and their pharmacokinetic, toxicological and therapeutic concerns. Molecules. 2021;26(13):4021.

Khaw KT, Sharp SJ, Finikarides L, Afzal I, Lentjes M, Luben R, et al. Randomised trial of coconut oil, olive oil or butter on blood lipids and other cardiovascular risk factors in healthy men and women. BMJ Open. 2018;8(3):e020167.

Kim Y, Je Y. Flavonoid intake and mortality from cardiovascular disease and all causes: a meta-analysis of prospective cohort studies. Clin Nutr ESPEN. 2017;20:68-77.

Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. Circulation. 2000;102(18):2284-99.

Li Y, Zhou C, Zhou X, Li L. Egg consumption and risk of cardiovascular diseases and diabetes: a meta-analysis. Atherosclerosis. 2013;229(2):524-30.

Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, Smith SC Jr, Sperling LS, Virani SS, et al. Use of risk assessment tools to guide decision-making in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: a special report from the American Heart Association and American College of Cardiology. Circulation. 2019;139(25):e1162-77.

Lv WJ, Huang JY, Lin J, Ma YM, He SQ, Zhang YW, et al. Phytosterols alleviate hyperlipidemia by regulating gut microbiota and cholesterol metabolism in mice. Oxid Med Cell Longev. 2023;2023:6409385.

Maaliki D, Shaito AA, Pintus G, El-Yazbi A, Eid AH. Flavonoids in hypertension: a brief review of the underlying mechanisms. Curr Opin Pharmacol. 2019;45:57-65.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020; 41(1):111-88.

Maierean SM, Mikhailidis DP, Toth PP, Grzesiak M, Mazidi M, Maciejewski M, et al. The potential role of statins in preeclampsia and dyslipidemia during gestation: a narrative review. Expert Opin Investig Drugs. 2018; 27(5):427-35.

Makhmudova U, Schulze PC, Lütjohann D, Weingärtner O. Phytosterols and cardiovascular disease. Curr Atheroscler Rep. 2021;23(11):68.

Mansour H, Slika H, Nasser SA, Pintus G, Khachab M, Sahebkar A, et al. Flavonoids, gut microbiota and cardiovascular disease: dynamics and interplay. Pharmacol Res. 2024;209:1-13.

Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The Mediterranean diet and cardiovascular health. Circ Res. 2019;124(8):779-98.

Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023;44(39):4043-140.

McCormack JP, Holmes DT. Your results may vary: the imprecision of medical measurements. BMJ. 2020;368:m149.

McNamara DJ. The fifty year rehabilitation of the egg. Nutrients. 2015; 7(10):8716-22.

Moreau RA, Nyström L, Whitaker BD, Winkler-Moser JK, Baer DJ, Gebauer SK, et al. Phytosterols and their derivatives: structural diversity, distribution, metabolism, analysis, and health-promoting uses. Prog Lipid Res. 2018;70:35-61.

MoTrPAC Study Group. Temporal dynamics of the multi-omic response to endurance exercise training. Nature. 2024;629(8010):174-83.

Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. Circulation. 2016;133(2):187-225.

Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. Ann Rheum Dis. 2011;70(3):482-7.

Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M. Effects of caffeine on human health. Food Addit Contam. 2003;20(1):1-30.

Ostlund RE Jr, McGill JB, Zeng CM, Covey DF, Stearns J, Stenson WF, et al. Gastrointestinal absorption and plasma kinetics of soy Delta(5)-phytosterols and phytostanols in humans. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002;282(4):E911-6.

Pallazola VA, Davis DM, Whelton SP, Cardoso R, Latina JM, Michos ED, et al. A clinician's guide to healthy eating for cardiovascular disease prevention. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2019;3(3):251-67.

Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. J Nutr Sci. 2016;5:e47.

Poli A, Marangoni F, Corsini A, Manzato E, Marrocco W, Martini D, et al. Phytosterols, cholesterol control, and cardiovascular disease. Nutrients. 2021;13(8):2810.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

Racette SB, Spearie CA, Phillips KM, Lin X, Ma L, Ostlund RE Jr. Phytosterol-deficient and high-phytosterol diets developed for controlled feeding studies. J Am Diet Assoc. 2009;109(12):2043-51.

Ras RT, van der Schouw YT, Trautwein EA, Sioen I, Dalmeijer GW, Zock PL, et al. Intake of phytosterols from natural sources and risk of cardiovascular disease in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-the Netherlands (EPIC-NL) population. Eur J Prev Cardiol. 2015;22(8):1067-75.

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML): boas práticas em laboratório clínico. 1ª ed. Barueri: Manole; 2020.

Réhault-Godbert S, Guyot N, Nys Y. The *Golden Egg*: *Nutritional Value, Bioactivities, and Emerging Benefits for Human Health*. Nutrients. 2019;11(3):684.

Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M, Filipiak K, Guzik T, Idzior-Waluś B, et al. Management of familial heterozygous hypercholesterolemia: position paper of the Polish Lipid Expert Forum. J Clin Lipidol. 2013;7(3):217-21.

Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT, Magnoni CD, Cassani R, Lottenberg AM, et al. II Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar: Atualização 2020. Arq Bras Cardiol. 2020;115(2):296-358.

Scartezini M, Ferreira CES, Izar MCO, Bertoluci M, Vencio S, Campana GA, et al. Posicionamento sobre a flexibilização do jejum para o perfil lipídico. Arq Bras Cardiol. 2017;108(3):195-7.

Shao L, Chen Y, Zhao Z, Luo S. Association between alcohol consumption and all-cause mortality, cardiovascular disease, and chronic kidney disease: a prospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2024;103(27):e38715.

Silva CSO, Monteiro MGCA, Fechine CPNDS, Tavares JF, Souto AL, Luna RCP, et al. Highlights of three metabolites HDL and reduction in blood pressure values after dietary fiber supplementation in overweight and obese normotensive women: a metabolomic study. Metabolomics. 2023;19(12):98.

Slika H, Mansour H, Wehbe N, Nasser SA, Iratni R, Nasrallah G, et al. Therapeutic potential of flavonoids in cancer: ROS-mediated mechanisms. Biomed Pharmacother. 2022;146:112442.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras sobre dislipidemias e diretriz de prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2001;77(Suppl 3):1-48.

Soliman GA. Dietary cholesterol and the lack of evidence in cardiovascular disease. Nutrients. 2018;10(6):780.

Solnica B, Sygitowicz G, Sitkiewicz D, Jóźwiak J, Kasperczyk S, Broncel M, et al. 2024 Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics and the Polish Lipid Association on laboratory diagnostics of lipid metabolism disorders. Arch Med Sci. 2024;20(2):357-74.

Stock J. Focus on lifestyle: EAS Consensus Panel Position Statement on Phytosterol-added Foods. Atherosclerosis. 2014;234(1):142-5.

Sumita NM. Dr. Nairo Sumita fala sobre ações para minimizar erros na fase pré-analítica no laboratório. Labnetwork [Internet]. Disponível na Internet: https://distance.novsu.ru/?lang=ru. Acesso em: 01 mar. 2026.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS

U.S. Department of Agriculture; U.S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025. 9th ed. Washington: USDA; 2020.
U.S. Department of Health and Human Services. How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: a report of the Surgeon General. Atlanta: CDC; 2010.
U.S. Department of Health and Human Services. Million Hearts 2022. Washington: HHS; 2022.
Valk R, Hammill J, Grip J. Saturated fat: villain and bogeyman in the development of cardiovascular disease? Eur J Prev Cardiol. 2022; 29(18):2312-21.
Vezza T, Canet F, de Marañón AM, Bañuls C, Rocha M, Víctor VM. Phytosterols: nutritional health players in the management of obesity and its related disorders. Antioxidants (Basel). 2020;9(12):1266.
Vijayakumar M, Vasudevan DM, Sundaram KR, Krishnan S, Vaidyanathan K, Nandakumar S, et al. A randomized study of coconut oil versus sunflower oil on cardiovascular risk factors in patients with stable coronary heart disease. Indian Heart J. 2016;68(4):498-506.
Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337.
Voskoboinik A, Koh Y, Kistler PM. Cardiovascular effects of caffeinated beverages. Trends Cardiovasc Med. 2019;29(6):345-50.
Wagner-Golbs A, Neuber S, Kamlage B, Christiansen N, Bethan B, Rennefahrt U, et al. Effects of long-term storage at -80 "C on the human plasma metabolome. Metabolites. 2019;9(5):99.
Wang M, Huang W, Hu Y, Zhang L, Shao Y, Wang M, et al. Phytosterol profiles of common foods and estimated natural intake of different structures and forms in China. J Agric Food Chem. 2018;66(11):2669-76.
Weingärtner O, Landmesser U, März W, Katzmann JL, Laufs U. Kommentar zu den Leitlinien (2019) der ESC/EAS zur Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien. Kardiologe. 2020;14:256-66.
Wild H, Gasevic D, Woods RL, Ryan J, Wolfe R, Chen Y, et al. Egg consumption and mortality: a prospective cohort study of Australian Community-Dwelling Older Adults. Nutrients. 2025;17(2):323.
Yamagata K, Yamori Y. Inhibition of endothelial dysfunction by dietary flavonoids and preventive effects against cardiovascular disease. J Cardiovasc Pharmacol. 2020;75(1):1-9.
Zhang B, Schmidlin T. Recent advances in cardiovascular disease research driven by metabolomics technologies in the context of systems biology. NPJ Metab Health Dis. 2024;2(1):1-12.

MATERIAL PROTEGIDO POR DIREITOS AUTORAIS