

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública**

**Influência da menopausa, idade, etnia e do sexo
sobre as lipoproteínas e suas subfrações nas
três fases da vida
(adolescentes, adultos e idosos)**

Marlene Nuñez Aldin

Tese apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Saúde Pública para
obtenção do título de Doutora em
Ciências.

Área de concentração: Nutrição em Saúde Pública

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Nágila Raquel
Teixeira Damasceno

**São Paulo
2024**

**Influência da menopausa, idade, etnia e do sexo
sobre as lipoproteínas e suas subfrações nas
três fases da vida
(adolescentes, adultos e idosos)**

Marlene Nuñez Aldin

Tese apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Saúde Pública para
obtenção do título de Doutora em
Ciências.

Área de concentração: Nutrição em Saúde Pública

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Nágila Raquel
Teixeira Damasceno

**Versão Revisada
São Paulo
2024**

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida **exclusivamente** para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da tese/dissertação.

Dedicatória

Dedico esta tese aos meus pais que nunca mediram esforços para eu chegar até aqui.

Agradecimentos Especiais

Agradeço sem dúvida, à Deus por ter guiado meus passos durante toda minha trajetória e ao meu mentor espiritual que sempre está ao meu lado, orientando e ajudando.

Agradeço de forma especial, a Profa. Nágila pela dedicação, pelos ensinamentos com tanta sabedoria e doçura. Agradeço por ser uma pessoa ímpar e por ter me acolhido.

Aos meu pais, Maria e Arturo (em memória), pela formação de caráter, acima de tudo, pelo amor incondicional, dedicação e esforço ao longo de uma vida inteira. Sem eles eu não seria quem sou.

Ao meu marido e aos meus filhos (Bento e João) por me desafiarem diariamente para eu ser uma pessoa e profissional melhor.

Agradecimentos

Agradeço a TODOS os alunos da Profa. Nágila. Eu seria injusta se descrevesse o nome de alguns e talvez não citasse todos.

Às técnicas do laboratório de Nutrição Humana e Nutrição Experimental da Faculdade de Saúde Pública pela ajuda e momentos juntos.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP pelo apoio financeiro.

Muito Obrigada!

“É mais importante aprender a pensar do que acumular conceitos”

(Mathew Lippman)

RESUMO

ALDIN, M. N. **Influência da menopausa, idade, etnia e do sexo sobre as lipoproteínas e suas subfrações nas três fases da vida (adolescentes, adultos e idosos)**. Início: 2020. [Tese de Doutorado] Programa de Pós-Graduação em Nutrição em Saúde Pública - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024.

Introdução: A prevalência de doenças cardiovasculares tem crescido em todo o mundo. Além da hipercolesterolemia, fatores como o envelhecimento, menopausa, diferenças no metabolismo do colesterol entre homens e mulheres e entre etnias, provavelmente contribuem para as prevalências dessas doenças. **Objetivo:** Avaliar a influência da menopausa, da idade (adolescentes, adultos e idosos), do sexo e da etnia sobre as subfrações lipoproteicas aterogênicas. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, de base populacional e amostra probabilística de residentes da cidade de São Paulo. Foram utilizados dados de participantes “ISA-CAPITAL 2015” que tiveram coleta de dados bioquímicos. Foram realizadas análises de partículas de LDL e HDL respectivamente, em 827 amostras. O tamanho das partículas de LDL e HDL foi determinado pelo sistema Lipoprint® System (Quantimetrix Corporation). Todos os testes estatísticos foram realizados com o auxílio do programa SPSS 16. Foi considerado significativo $p < 0,05$. **Resultados:** As análises com adolescentes mostraram que as meninas apesar de possuírem maior IMC, CC e concentração de TG, apresentaram melhor perfil de subfrações de LDL (LDL grande% 17,8; LDL pequena% 1,7) do que os meninos (LDL grande% 13,5; LDL pequena% 3,4) $p < 0,001$ e $p = 0,002$, respectivamente. Entre os indivíduos adultos, foi identificado um perfil mais aterogênico entre homens, com maior percentual de LDL pequena, quando comparados às mulheres (4,9% vs 2,7%; $p < 0,001$, respectivamente). Com relação à população idosa, os resultados demonstraram que apesar do avanço da idade, as idosas quando comparadas aos idosos possuíam maior concentração LDL grande (32,5mg/dL vs 28,5mg/dL; $p = 0,007$ respectivamente). As mulheres idosas tiveram uma piora das subfrações lipoproteicas se comparadas com as mulheres adultas (razão de LDL mg/dL=12,3 mulheres adultas vs 10,7 mulheres idosas; $p = 0,002$) se aproximando ao perfil mais aterogênico encontrado entre os homens (razão de LDLmg/dL=9,9 homens adultos vs 9,0 homens idosos; $p = 0,027$). Entretanto, quando pareadas por homens de mesma idade, as mulheres idosas, ainda assim, demonstraram um perfil menos aterogênico do que os homens idosos (razão de LDL mg/dL=10,7 mulheres idosas vs 9,0 homens idosos; $p = 0,001$). Ao analisar a presença de menopausa, foi identificado que as mulheres no período pós menopausa tiveram piora do perfil lipídico clássico com aumento do IMC ($p = 0,025$), CC ($p < 0,001$), glicose ($p < 0,001$), PAS ($p < 0,001$), PAD ($p = 0,005$) e TG ($p < 0,001$), assim como tiveram piora do perfil lipoproteico com diminuição de LDL grande% quando comparadas com as mulheres no período pré menopausa (17,6% vs 14,6%; $p = 0,001$). Quanto à etnia, foi identificado que os indivíduos brancos apresentaram valores maiores para IMC ($p = 0,005$), CC ($p = 0,001$), glicose ($p = 0,015$) e TG ($p = 0,010$). Após ajustes para etnia, idade e IMC, houve associação positiva com HDL grande ($\beta = 0,122$; $R^2 = 0,013$; $p = 0,001$), demonstrando maior aterogenicidade entre os indivíduos brancos. **Conclusão:** Em todas as faixas etárias o sexo feminino apresentou perfil menos aterogênico quando comparado ao masculino. A presença de menopausa e da etnia branca demonstrou um perfil lipídico clássico e lipoproteico mais aterogênico.

Descritores: subfrações LDL; subfrações HDL; doença cardiovascular; aterosclerose; risco cardiometabólico, ISA-CAPITAL.

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of cardiovascular diseases has increased throughout the world. In addition to hypercholesterolemia, factors such as aging, menopause, differences in cholesterol metabolism between men and women and between ethnicities probably contribute to the prevalence of these diseases. **Objective:** To evaluate the influence of menopause, age (adolescents, adults and elderly), sex and ethnicity on atherogenic lipoprotein subfractions. **Methods:** This is a cross-sectional, population-based study with a probabilistic sample of residents of the city of São Paulo. Data from "ISA-CAPITAL 2015" participants who had biochemical data collected were used. LDL and HDL particle analyzes were carried out respectively in 827 samples. The size of LDL and HDL particles was determined using the Lipoprint® System (Quantimetrix Corporation). All statistical tests were performed with the aid of the SPSS 16 program. Was considered significant $p < 0.05$. **Results:** Analyzes with adolescents showed that girls, despite having higher BMI, WC and TG concentration, presented a better profile of LDL subfractions (LDL large% 17.8; LDL small% 1.7) than boys (LDL large% 13.5; LDL small% 3.4) $p < 0.001$ and $p = 0.002$, respectively. Among adult individuals, a more atherogenic profile was identified among men, with a higher percentage of LDL small, when compared to women (4.9% vs 2.7%; $p < 0.001$, respectively). Regarding the elderly population, the results demonstrated that despite advancing age, elderly women, when compared to elderly men, had a higher large LDL concentration (32.5mg/dL vs 28.5mg/dL; $p = 0.007$ respectively). Elderly women had a worsening of lipoprotein subfractions compared to adult women (LDL ratio mg/dL=12.3 adult women vs 10.7 elderly women; $p = 0.002$) approaching the more atherogenic profile found among men (LDLmg/dL ratio=9.9 adult men vs 9.0 elderly men; $p = 0.027$). However, when paired with men of the same age, elderly women still demonstrated a less atherogenic profile than elderly men (LDL ratio mg/dL=10.7 elderly women vs 9.0 elderly men; $p = 0.001$). When analyzing the presence of menopause, it was identified that women in the postmenopausal period had a worsening of the classic lipid profile with an increase in BMI ($p = 0.025$), WC ($p < 0.001$), glucose ($p < 0.001$), SBP ($p < 0.001$), DBP ($p = 0.005$) and TG ($p < 0.001$), as well as a worsening of the lipoprotein profile with a reduction in LDL large when compared to women in the premenopausal period (17.6% vs 14.6%; $p = 0.001$). Regarding ethnicity, it was identified that white individuals presented higher values for BMI ($p = 0.005$), WC ($p = 0.001$), glucose ($p = 0.015$) and TG ($p = 0.010$). After adjustments for ethnicity, age and BMI, there was a positive association with HDL large ($\beta = 0.122$; $R^2 = 0.013$; $p = 0.001$), demonstrating greater atherogenicity among white individuals. **Conclusion:** In all age groups, females presented a less atherogenic profile when compared to males. The presence of menopause and white ethnicity demonstrated a more atherogenic classic lipid and lipoprotein profile.

Keywords: subfractions LDL; subfractions HDL; cardiovascular disease, atherosclerosis, cardiometabolic risk, ISA-CAPITAL.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1 DOENÇA CARDIOVASCULAR	16
1.1.1 Aspectos Epidemiológicos	16
1.1.2 Subfrações Lipoproteicas de LDL e HDL	17
1.1.3 Validação do Método Lipoprint	20
1.1.4 Papel do Sexo no Metabolismo Lipídico	21
1.1.5 Papel da Menopausa no Metabolismo Lipídico	31
1.1.6 Papel da Idade no Metabolismo Lipídico	34
1.1.7 Papel da Etnia no Metabolismo Lipídico	39
2. JUSTIFICATIVA	42
3. OBJETIVOS	43
3.1 OBJETIVO GERAL	43
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	43
4. MÉTODOS	44
4.1 CASUÍSTICA	44
4.2 CÁLCULO AMOSTRAL	44
4.3 DELINEAMENTO DO ESTUDO	45
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	47
4.5 CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO	47
4.6 ANÁLISE DE RISCOS E BENEFÍCIOS	48
4.7 CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA E CLÍNICA	48
4.8 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA	49
4.9 AVALIAÇÃO DA PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA	50
4.10 AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE ÁLCOOL	50
4.11 MENSURAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL	50
4.12 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA	51
4.12.1 Obtenção de Sangue e Lipoproteínas	51
4.12.2 Quantificação das Subfrações de LDL e HDL	53
4.13 ESTIMATIVA DO RISCO CARDIOVASCULAR	55
4.13.1 Estimativa do Risco Cardiovascular, segundo Escore de Framingham	55
4.13.2 Estimativa do Risco Cardiovascular, segundo Escore de Funcionalidade HDL	56
4.14 ANÁLISE ESTATÍSTICA	57
4.15 ASPECTOS ÉTICOS	57
4.16 ASPECTOS FINANCEIROS	58
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	59
5.1 CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA E CLÍNICA DA AMOSTRA TOTAL	59
5.2 CAPÍTULO 1. PERFIL DAS LIPOPROTEINAS E SUBFRAÇÕES LIPOPROTEICAS EM ADOLESCENTES	61
5.3 CAPÍTULO 2. PERFIL DAS LIPOPROTEINAS E SUBFRAÇÕES LIPOPROTEICAS EM ADULTOS	69
5.4 CAPÍTULO 3. PERFIL DAS LIPOPROTEINAS E SUBFRAÇÕES LIPOPROTEICAS EM IDOSOS	78

5.5 CAPÍTULO 4. PERFIL DAS LIPOPROTEINAS E SUBFRAÇÕES LIPOPROTEICAS EM MULHERES PRÉ E PÓS MENOPAUSA.....	87
5.6 CAPÍTULO 5. PERFIL DAS LIPOPROTEINAS E SUBFRAÇÕES LIPOPROTEICAS ENTRE ETNIAS.....	97
6. CONCLUSÃO	105
7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO E CONSIDERAÇÕES FINAIS	107
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	108
9. ANEXOS	119
ANEXO 1: ESCORE DE RISCO DE FRAMINGHAM.....	119
ANEXO 2: NOMOGRAMA PARA CÁLCULO ESCORE DE RISCO DE FUNCIONALIDADE DA HDL	122
ANEXO 3: COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	124
ANEXO 4: COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA – ISA CAPITAL	128
ANEXO 5: COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA – ISA NUTRIÇÃO	132
ANEXO 6: TERMO DE ANUÊNCIA PARA USO DE DADOS.....	134
10. CURRÍCULO LATTES.....	135
10.1 CURRÍCULO LATTES ORIENTADORA	135
10.2 CURRÍCULO LATTES AUTORA (ALUNA).....	136

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Tipos de estrógenos e suas características	25
Figura 2.	Sinalização estrogênica.....	26
Figura 3.	Fluxograma de recrutamento da amostra ISA-Nutrição 2015	46
Figura 4.	Etapas da coleta de dados ISA-Nutrição 2015.....	47
Figura 5.	Obtenção e armazenamento das amostras de sangue	52
Figura 6.	Cromatograma das subfrações de LDL, segundo método Lipoprint®	54
Figura 7.	Cromatograma das subfrações de HDL, segundo método Lipoprint®	55

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Comparação de subfrações LDL entre sexo e grupo de adolescentes sem excesso de peso ou com excesso de peso	65
Gráfico 2. Comparação de subfrações HDL entre sexo e grupo de adolescentes sem excesso de peso e com excesso de peso.....	66
Gráfico 3. Comparação de subfrações LDL entre sexo masculino e sexo feminino na população adulta.....	72
Gráfico 4. Comparação de subfrações HDL entre sexo masculino e sexo feminino na população adulta.....	74
Gráfico 5. Comparação de subfrações LDL entre sexo masculino e sexo feminino na população idosa	80
Gráfico 6. Comparação de subfrações HDL entre sexo masculino e sexo feminino na população idosa	83
Gráfico 7. Comparação de subfrações LDL entre grupo de mulheres sem menopausa e mulheres com menopausa.....	90
Gráfico 8. Comparação de subfrações HDL entre grupo de mulheres sem menopausa e mulheres com menopausa.....	92
Gráfico 9. Comparação de subfrações LDL entre grupo etnia branca e etnia parda/preta.....	99
Gráfico 10. Comparação de subfrações HDL entre grupo etnia branca e etnia parda/preta.....	101

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização demográfica e clínica dos indivíduos participantes do ISA-CAPITAL, 2015	60
Tabela 2. Estado nutricional dos indivíduos participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo sexo e faixa etária	61
Tabela 3. Parâmetros clínicos, antropométricos e perfil lipídico clássico de indivíduos adolescentes participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo sexo.....	62
Tabela 4. Subfrações de LDL e suas razões de indivíduos adolescentes participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo sexo	63
Tabela 5. Subfrações de HDL e suas razões de indivíduos adolescentes participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo sexo	64
Tabela 6. Parâmetros clínicos, antropométricos e perfil lipídico clássico de indivíduos adultos participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo sexo.....	70
Tabela 7. Subfrações de LDL e suas razões de indivíduos adultos participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo sexo	71
Tabela 8. Subfrações de HDL e suas razões de indivíduos adultos participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo sexo	73
Tabela 9. Regressão linear múltipla das subfrações LDL de indivíduos adultos participantes do ISA – CAPITAL, 2015	75
Tabela 10. Regressão linear múltipla das subfrações HDL de indivíduos adultos participantes do ISA – CAPITAL, 2015	75
Tabela 11. Parâmetros clínicos, antropométricos e perfil lipídico clássico de indivíduos idosos participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo sexo	78
Tabela 12. Subfrações de LDL e suas razões de indivíduos idosos participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo sexo	79

Tabela 13. Subfrações de LDL de homens, adultos e idosos, participantes do ISA – CAPITAL, 2015	81
Tabela 14. Subfrações de LDL de mulheres, adultas e idosas, participantes do ISA – CAPITAL, 2015	81
Tabela 15. Subfrações de HDL e suas razões de indivíduos idosos participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo sexo	82
Tabela 16. Regressão linear múltipla subfrações LDL em indivíduos idosos participantes do ISA – CAPITAL, 2015	84
Tabela 17. Regressão linear múltipla de subfrações HDL em indivíduos idosos participantes do ISA – CAPITAL, 2015	84
Tabela 18. Parâmetros clínicos, antropométricos e perfil lipídico clássico de mulheres participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo estado de menopausa	88
Tabela 19. Subfrações de LDL e suas razões de mulheres participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo estado de menopausa	89
Tabela 20. Subfrações de HDL e suas razões de mulheres participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo estado de menopausa	91
Tabela 21. Regressão linear múltipla de subfrações LDL em mulheres pré e pós menopausa participantes do ISA – CAPITAL, 2015.....	93
Tabela 22. Regressão linear múltipla de subfrações HDL em mulheres pré e pós menopausa participantes do ISA – CAPITAL, 2015.....	93
Tabela 23. Parâmetros clínicos, antropométricos e perfil lipídico clássico de indivíduos de todas as faixas etárias e gêneros participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo etnia	97
Tabela 24. Subfrações de LDL e suas razões de indivíduos de todas as faixas etárias e gêneros participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo etnia	98

Tabela 25. Subfrações de HDL e suas razões de indivíduos de todas as faixas etárias e gênero participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo etnia **100**

Tabela 26. Regressão linear múltipla de subfrações LDL em indivíduos, segundo etnia, participantes do ISA – CAPITAL, 2015..... **102**

Tabela 27. Regressão linear múltipla de subfrações HDL em indivíduos, segundo etnia, participantes do ISA – CAPITAL, 2015..... **102**

LISTA DE ABREVIATURAS

ABCA1	ATP-Binding Cassette Transporter A1
ABCG1	ATP-Binding Cassette Transporter G1
AF	Atividade Física
AG	Ácido Graxo
AGL	Ácido Graxo Livre
APO	ApoLipoproteína
AVE	Acidente Vascular Encefálico
CC	Circunferência de Cintura
CT	Colesterol Total
DAC	Doença Arterial Coronariana
DC	Doença Coronária
DCNT	Doenças Crônicas não Transmissíveis
DCV	Doença Cardiovascular
DLP	Dislipidemia
DP	Desvio Padrão
DVP	Doença Vascular Periférica
ECG	Eletrocardiograma
EFH	Escore de Funcionalidade de HDL
ERF	Escore de Risco de Framingham
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
GE	Eletroforese em Gel
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LHS	Lipase Hormônio Sensível
LLP	Lipase Lipoproteica
LXR	Alpha Receptor X Hepático
MG	Massa Gorda
NEFAS	Ácidos Graxos Não Esterificados
NMR	Espectroscopia De Ressonância Magnética Nuclear
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PGE2	Prostaglandina E2
PGE3	Prostaglandina E3
PON1	Enzima Paraoxonase 1
R24	Recordatório 24h
SM	Síndrome Metabólica
SHBG	Globulina de Ligação a Hormônios Sexuais
SRB1	Scavenger Receptor B1
SREBP - 1	Sterol Regulatory Element - Binding Protein - 1
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicérides
TST	Testosterona
VAP	Ultracentrifugação com Gradiente de Densidade
vs	versus
VLDL	Lipoproteína de Muito Baixa Densidade
χ^2	Chi Quadrado

1. INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇA CARDIOVASCULAR

1.1.1 Aspectos Epidemiológicos

O envelhecimento da população, associado aos avanços no diagnóstico e tratamento, têm contribuído para o aumento na prevalência mundial de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Em 2018, a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou o relatório mundial sobre DCNT, onde se verificou que essas doenças foram a causa de 71% de todas as mortes, sendo que 31% dessas, correspondiam às Doenças Cardiovasculares (DCV). No Brasil, segundo o mesmo relatório, 74% das mortes foram decorrentes de DCNT e 28% correspondiam às DCV (OMS, 2018). Ainda segundo a OMS (2018), dentre as DCNT, destacam-se principalmente, as DCV, o câncer, as doenças respiratórias e o diabetes Mellitus. Mais recentemente, o relatório *Non-Communicable Diseases Progress Monitor (2022)* mostrou que a prevalência de mortes por DCNT aumentou para 75% no Brasil e reforçou a importância das ações focadas nas mudanças comportamentais como estratégia para a prevenção das DCV (OMS, 2022).

Em relação às DCV, essas incluem a doença arterial coronariana (DAC), o acidente vascular encefálico (AVE) e a doença vascular periférica (DVP). A DAC e o AVC são responsáveis por uma grande proporção de mortes entre homens e mulheres na maioria dos países industrializados e sua incidência é crescente em países em desenvolvimento como o Brasil (OMS, 2018).

As DCV são a maior causa de morte prematura na maioria da população europeia; fato que gera altos custos para as Políticas de Saúde Pública mundial. Normalmente, as DCV se desenvolvem a partir da aterosclerose ao longo de anos e cujos desfechos clínicos incluem o infarto agudo do miocárdio (IAM), o AVC e, frequentemente, ocorrem de maneira súbita e antes de um diagnóstico preciso e intervenção adequada (DE BACKER et al., 2003).

No estudo realizado por Abegunde et al. (2007) foram avaliados 23 países subdesenvolvidos e em desenvolvimentos, dentre esses o Brasil. Este estudo estimou que a maior parte das mortes ocorreria em países de baixa e média renda e pouco menos da metade da população atingida teria menos de 70 anos. Portanto, os autores propuseram que uma redução anual em 2% da mortalidade proveniente das DCNT, evitaria 24 milhões de mortes.

O impacto negativo das doenças crônicas e, sobretudo, das DCV sobre os anos perdidos em termos de qualidade de vida e de produtividade atinge principalmente a faixa etária de 30 a 59 anos. Mais de 80% das DCNT ocorrem em pessoas com menos de 70 anos e as DCV, isoladamente, atingem 20% daqueles com mais de 30 anos de idade (STRONG et al., 2005).

Em uma projeção de morte por DCNT para 2030, realizada por Abegunde et al. (2007), observou-se uma estimativa de 36% para DCV e diabetes em todas as faixas etárias e de 23% quando avaliado apenas indivíduos com menos de 70 anos.

É amplamente aceito que as DCNT refletem um conjunto de fatores de risco que exercem efeito sinérgico sobre a incidência de doenças. Em relação ao Brasil, o relatório da OMS (2018) mostrou que a inatividade física, a obesidade e o diabetes, são, entre as mulheres, os principais fatores de risco para mortalidade prematura por DCNT. Além destes fatores de risco modificáveis, estudos descrevem o papel da idade, o sexo, a etnia e o estado de menopausa como fatores que influenciam isoladamente ou de modo sinérgico as DCV.

1.1.2 Subfrações Lipoproteicas de LDL e HDL

A LDL é sintetizada no fígado e tem como principal função realizar o transporte do colesterol para os tecidos periféricos, onde será internalizado e utilizado pelas células ou para incorporação à estrutura celular. A relação negativa entre a concentração elevada de LDL-c e aumento do risco cardiovascular é um consenso na literatura (FEINGOLD et al., 2023). Entretanto, a avaliação das subfrações lipoproteicas pode ampliar a avaliação tradicional do risco cardiovascular, uma vez que investiga não somente a quantidade de colesterol associado à lipoproteína, mas

também a qualidade das mesmas. As subfrações de LDL referem-se a diferentes tipos de partículas de LDL que variam em tamanho, densidade e composição e têm sido objeto de estudo sobre aterosclerose e doenças cardiovasculares.

As subfrações de LDL podem ser classificadas de várias maneiras, com base em diferentes características, como tamanho, densidade e carga de triglicérides, sendo:

- 1) Tamanho: As partículas de LDL podem variar em tamanho, e geralmente são classificadas como grandes ou pequenas, com base em sua densidade relativa. Partículas menores e mais densas são frequentemente associadas a um maior risco de doença cardiovascular;
- 2) Densidade: A densidade das partículas de LDL pode ser medida e utilizada para classificá-las em subfrações. Partículas de LDL de alta densidade são geralmente consideradas menos aterogênicas do que as de baixa densidade;
- 3) Teor de triglicérides: As partículas de LDL podem variar em sua carga de triglicérides. Subfrações com uma carga mais alta de triglicérides podem ser mais aterogênicas.

As subfrações de LDL 1 e 2 correspondem ao Fenótipo A (partículas maiores e menos densas ou LDL grande). As subfrações de LDL 3 a 7 correspondem ao Fenótipo B (partículas menores e mais densas ou LDL pequenas). As subfrações designadas como fenótipo A foram estratificadas pelo cutoff $> 26,5$ nm, enquanto o Fenótipo B inclui aquelas com tamanho $\leq 26,5$ nm.

As partículas de LDL pequenas têm maior infiltração na íntima endotelial, conferindo maior suscetibilidade à oxidação, aumentando a atividade inflamatória subendotelial e estimulando substancialmente o processo de aterogênese. A LDL pequena tem maior potencial para desempenhar seu papel no desenvolvimento das placas ateroscleróticas. Em contrapartida, as partículas maiores e menos densas têm um papel menos aterogênico (FEINGOLD et al., 2023).

A análise das subfrações do LDL pode adicionar mais informações na predição do risco da doença cardiovascular em curto e longo prazos, permitindo, assim, uma abordagem personalizada do risco e melhores resultados no tratamento dos pacientes. No entanto, a medição e interpretação dessas subfrações ainda não são amplamente utilizadas na prática clínica.

Assim como as subfrações de LDL, a classificação das subfrações de HDL pode ter implicações importantes para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares.

A HDL promove o efluxo do colesterol das células periféricas, que é mediado pelos transportadores *ATP-binding cassette transporter A1* (ABCA1), *ATP-binding cassette transporter G1* (ABCG1) e *scavenger receptor B1* (SRB1) (TALL, 1993; ADORNI et al., 2007). As partículas de HDL grande conferem melhor captação do colesterol, via receptor ABCG1, além da transferência facilitada de éster de colesterol hepático, via receptores SRB1 (FAVARI et al., 2009; ASZTALOS et al., 2005).

A função antioxidante da HDL é relacionada às proteínas e enzimas que compõem a partícula. A enzima paraoxonase 1 (PON1) hidrolisa produtos de oxidação da LDL presentes no espaço subendotelial e reduz as espécies reativas de oxigênio (EROs). Estudos experimentais que testaram um peptídeo sintético da apolipoproteína AI (APOAI) demonstram a redução da oxidação da LDL via ABCA1 que estimula a síntese de enzimas antioxidantes e previne o estresse oxidativo (BARTER et al., 2003; LIU et al., 2017).

A HDL exerce propriedades anti-inflamatórias entre as quais se encontra a inibição da expressão das moléculas de adesão na superfície das membranas celulares endoteliais (BLANKENBERG et al., 2003).

As subfrações de HDL também podem ser classificadas de várias maneiras com base em suas características físicas e sua composição, sendo:

- 1) Tamanho: as partículas de HDL podem variar em tamanho. Elas podem ser classificadas como pequenas, intermediárias ou grandes, com base em seu diâmetro. No método Lipoprint, as subfrações 1 a 3 são consideradas as partículas grandes (HDL grande), as partículas 4 a 7 são classificadas como intermediárias (HDL intermediária) e as partículas 8 a 10 consideradas como partículas pequenas (HDL pequena);
- 2) Densidade: a densidade das partículas de HDL pode variar, e diferentes subfrações podem ser identificadas com base em sua densidade relativa. Partículas de HDL de alta densidade são frequentemente associadas a um menor risco de doença cardiovascular;
- 3) Composição: as subfrações de HDL podem ser classificadas com base em sua composição lipídica e proteica. Isso inclui variações na quantidade e no tipo de fosfolípidios, proteínas e colesterol presentes nas partículas;

4) Função: além das características físicas e composicionais, as subfrações de HDL podem ser classificadas com base em sua função biológica. Algumas partículas de HDL podem ter maior capacidade antioxidante, anti-inflamatória e antiaterogênica do que outras;

5) Metabolismo: as subfrações de HDL também podem ser diferenciadas com base em seu metabolismo e trajetória dentro do organismo. Isso inclui a identificação de subpopulações de HDL que são mais ou menos suscetíveis à transferência de lipídios (FEINGOLD, K. R. et al., 2023).

Assim como as subfrações de LDL, a avaliação das subfrações de HDL pode ampliar a predição do risco da doença cardiovascular, permitindo uma triagem mais personalizada e precoce no tratamento dos pacientes.

1.1.3 Validação do Método Lipoprint

Neste estudo foi utilizado o método Lipoprint® para análise das subfrações de LDL e HDL. A análise das subfrações lipoproteicas é um fator potencial para identificação precoce de risco DCV. Atualmente, não existe um método de referência para determinar as subfrações lipoproteicas ou a padronização dos diferentes métodos utilizados. Os métodos disponíveis são: 1) Análise de lipoproteínas por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (NMR); 2) Análise de mobilidade iônica; 3) Ultracentrifugação com Gradiente de Densidade (VAP); 4) Eletroforese em gel – Lipoprint®.

Chung et al. (2009), realizaram uma revisão sistemática para identificar e comparar dois ou mais métodos de medição de subfrações de LDL. Foram identificados nove artigos que separaram e quantificaram subfrações de LDL por pelo menos dois métodos. Dados comparativos estavam disponíveis para ressonância magnética nuclear vs. eletroforese em gel (GE), Lipoprint® vs outros métodos GE, ultracentrifugação vs GE e cromatografia de filtração em gel de alto desempenho vs GE. Os autores encontraram uma ampla gama de concordância (de 7 a 94% de

concordância para classificação de padrões de LDL entre os métodos para determinação de subfrações de LDL (CHUNG et al., 2009).

1.1. 4 Papel do Sexo no Metabolismo Lipídico

Existem diferenças no metabolismo do colesterol entre homens e mulheres que provavelmente contribuem para as distintas incidências, prevalências e mortalidade por DCV em ambos os sexos. As mulheres têm proteção de quase uma década para o primeiro infarto do miocárdio em comparação com os homens, que pode ser explicada pelo efeito hormonal do estrógeno no metabolismo do colesterol antes da menopausa (FREEDMAN et al., 2004). Apesar disso, mesmo depois que as concentrações de hormônios ovarianos diminuem com a menopausa, as mulheres têm menor risco de DCV em relação aos homens (BENJAMIN et al., 2017).

Um estudo de coorte realizado na Finlândia avaliou 7090 homens e 7696 mulheres com idade entre 25 e 64 anos. Foram avaliados os seguintes fatores de risco cardiovascular: tabagismo, colesterol total sérico, HDL-c, pressão arterial, índice de massa corporal (IMC) e diabetes. A incidência de doença coronariana nos homens em comparação com as mulheres foi 3 vezes maior e a mortalidade foi 5 vezes superior. A diferença entre os sexos nos fatores de risco diminuiu com o aumento da idade e, particularmente, as variações no HDL-c e tabagismo, explicaram quase metade da diferença no risco DCV entre homens e mulheres. As diferenças na concentração de CT, pressão arterial, IMC e prevalência de diabetes explicaram cerca de um terço do aumento relacionado à idade no risco de DCV entre os homens e 50% a 60% entre as mulheres (JOUSILAHTI et al., 1999).

Pesquisadores dos estudos MONICA e ARIC analisaram o impacto dos fatores de risco cardiovasculares para homens e mulheres na mortalidade e - diferentemente do estudo de Framingham em 1970 - incluíram como variáveis a concentração de HDL-c. As diferenças entre sexo na mortalidade por DCV foram correlacionadas com os seguintes fatores de risco tradicionais: tabagismo, obesidade, pressão arterial elevada, concentração de colesterol total (CT) elevada, além de baixa concentração

HDL-c. O estudo identificou que as mulheres apresentaram, aproximadamente, 40% menor mortalidade para DCV quando comparadas aos homens (WILLIAMS, 1997).

As diferenças cromossômicas são intrínsecas aos sexos feminino e masculino e se mantêm fixas apesar da influência hormonal e de outros fatores ambientais e genéticos. Já as diferenças de gênero surgem da combinação entre cromossomo sexual, hormônios sexuais endógenos e exógenos e interações epigenéticas que são representativas de uma determinada fase da vida (SUGIYAMA e AGELLON, 2012).

O estudo de GRAVHOLT et al., (1998) demonstrou que mulheres com Síndrome de Turner (ST) - presença de apenas um cromossomo X - apresentam maior risco de desenvolver diabetes, aterosclerose, cardiopatia isquêmica e hipertensão, assim como diminuição da massa magra, aumento do tecido adiposo e aumento de leptina em comparação a mulheres de mesma idade com cromossomos XX. Além da influência direta do cromossomo X, a interação hormonal com outros determinantes genéticos influencia na capacidade de armazenamento e distribuição do tecido adiposo corpóreo; fato que impacta no metabolismo lipídico.

Um aspecto chave nas diferenças sexuais associadas ao metabolismo lipídico é a capacidade diferencial do tecido adiposo subcutâneo se expandir e armazenar o excesso de calorias sob a forma de triglicerídeos (TG). Os homens têm adipócitos maiores na região visceral do que as mulheres. Entretanto, as mulheres, têm adipócitos maiores nas regiões subcutâneas (FRIED e KRAL, 1987). Estas diferenças do tecido visceral e subcutâneo podem ter implicações fisiológicas e fisiopatológicas. Existe uma maior expressão gênica relacionada à sinalização de insulina, ciclo da ureia, metabolismo do glutamato, metabolismo da arginina e prolina e metabolismo de carboidratos no tecido visceral, quando comparado ao tecido subcutâneo (REHRER et al., 2012). Desse modo, o armazenamento de lipídeos pós-prandial pode ser maior no tecido adiposo subcutâneo em mulheres do que em homens, enquanto que o armazenamento no tecido adiposo visceral é maior nos homens (BLAAK, 2001).

Existem muitas diferenças entre a quantidade, a distribuição do tecido adiposo e seu metabolismo entre homens e mulheres. Os sexos, fatores genéticos e hormônios esteroides sexuais interferem diretamente em diversos aspectos fisiológicos de homens e mulheres. Estes também serão diferentes ao longo do ciclo de vida como durante a gravidez e o ciclo ovariano nas mulheres, que também são dependentes da idade (MARINO et al., 2011).

O Estudo Longitudinal FELS (ELF) teve como objetivo avaliar as associações entre as mudanças anuais nas concentrações de CT e lipoproteínas e as mudanças simultâneas no percentual de gordura corporal total, massa livre de gordura, e IMC de 202 homens e 221 mulheres ao longo de 20 anos. Os resultados, mostraram que as mudanças anuais na adiposidade, independentemente de mudanças na massa magra, antes e depois dos 45 anos para homens e mulheres foram significativamente correlacionadas com as alterações anuais no CT e no LDL-c. As mulheres apresentaram percentual mais elevado de tecido adiposo corpóreo e HDL-c. O aumento na adiposidade foi associado a alterações nas concentrações de CT e lipoproteínas e com o aumento do risco de DCV (SIERVOGEL et al, 1998).

Também foram relatadas diferenças dependentes do sexo no que diz respeito às concentrações de CT circulante e lipoproteínas, com menores concentrações de lipoproteína de baixa densidade (LDL)-c e TG e maiores concentrações de HDL-c em mulheres do que em homens. Este fator sugere que o menor acúmulo de tecido adiposo visceral em mulheres seria um fator protetor para DCV quando comparadas aos homens de mesma idade (WILLIAMS, 2004).

Desta forma, a maior concentração de tecido adiposo visceral é um dos principais fatores para o desenvolvimento de dislipidemias associadas à síndrome metabólica e resistência à insulina, que se caracteriza por TG elevados em jejum e pós-prandial, baixas concentrações de HDL-c e elevada concentração de partículas de LDL pequenas e densas. Estes fatores estão associados ao aumento de 3 a 4 vezes no risco de DCV, pois a hipertrigliceridemia parece ser um fator de risco cardiovascular mais forte em mulheres que em homens, levando a um fenótipo lipoproteico aterogênico (WILLIAMS, 2004).

A distribuição de tecido adiposo subcutâneo em mulheres é, em parte, atribuída à sinalização de hormônios sexuais nos adipócitos. A perda de hormônios ovarianos após a menopausa está associada a uma redistribuição relativa de tecido adiposo corporal, com menor distribuição subcutânea de gordura e mais visceral (SVENDSEN et al., 1995).

Parte do estímulo para maior capacidade de armazenamento do tecido adiposo subcutâneo nas mulheres deve-se ao fato do estrógeno estimular a sensibilidade à insulina via ação da adiponectina (MAGKOS e MITTENDORFER, 2009). Segundo Zore et al., (2018), a distribuição da adiposidade entre homens e mulheres e entre

mulheres antes e após menopausa, é consequência da regulação de genes em múltiplos tecidos, bem como efeitos hormonais de estrógenos e andrógenos.

Por outro lado, a testosterona parece promover armazenamento de tecido adiposo central, pois os homens com hipogonadismo armazenam uma maior porção de gorduras na forma de tecido adiposo subcutâneo, assim como as mulheres. Esta descrição foi feita por Santosa e Jensen (2012) que avaliaram doze homens com hipogonadismo crônico e 13 homens controles, pareados por idade e composição corporal. Eles consumiram uma refeição experimental contendo [3H]-trioleína para determinar a incorporação de ácido graxo (AG). Além disso, receberam infusões de palmitato [U-13C] e [1-14C] para medir as taxas de armazenamento do ácido graxo livre (AGL) estimada por meio de biópsia do tecido adiposo. Os resultados mostraram que homens hipogonadais armazenaram uma proporção maior de AG e AGL no tecido subcutâneo em relação aos homens eugonadais.

Biomarcadores de risco cardiovascular são mais prevalentes em homens do que em mulheres. Entretanto, à medida que as mulheres envelhecem e há o declínio de estrógeno, o risco cardiovascular aumenta (JOUSILAHTI et al., 1999; MERCURO et al., 2003).

As vias de sinalização de estrógeno têm múltiplos efeitos em vários tecidos e vias que modulam o metabolismo lipídico (MATTHEWS et al., 2000). O 17 β -estradiol (E2) é o estrógeno mais ativo e o mais predominante em mulheres. É produzido pelos ovários e circula no plasma associado à globulina de ligação a hormônios sexuais (SHBG). Os estrógenos são hormônios esteroides lipofílicos que se difundem passivamente através da membrana plasmática para o citoplasma e núcleo, onde se ligam aos receptores hormonais esteroides do tipo ER α e ER β (OSBORNE e SCHIFF, 2005) (**Figura 1**).

Entre as mulheres, o E2 é o hormônio sexual predominante. A diminuição na produção deste hormônio após a menopausa altera o metabolismo lipídico feminino para uma forma mais aterogênica, diminuindo as concentrações de HDL-c e aumentando o LDL-c, CT, TG e Apolipoproteínas (Apo) AI e AII (MATTHEWS et al., 1989; BONITHON-KOPP et al., 1990). Além do efeito no metabolismo lipídico, o E2 pode ter efeitos cardioprotetores por meio do metabolismo da glicose e pode ter também um efeito direto na função endotelial (GRADY et al., 1992; SHAHAR et al., 1996).

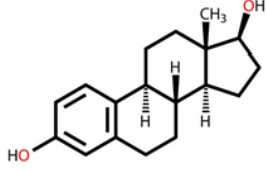
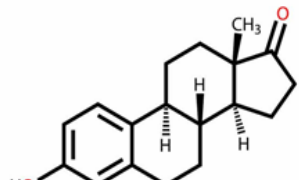
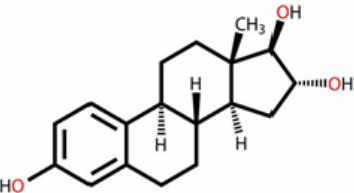
Tipos de Estrógenos	Forma química	Origem	Características
β Estradiol (E2)	 <p>Estradiol</p>	Células granulosas	Principal hormônio em idade reprodutiva
Estrona (E1)	 <p>Estrona</p>	Secretado pelo ovário; maior parte se forma a partir dos andrógenos nos tecidos periféricos	Principal estrógeno na menopausa; 12x menos potente do que o E2
Estriol (E3)	 <p>Estriol</p>	Produto oxidativo derivado do E1 e E2 em conversão no hepatócito; secretado pela placenta	Predominante na gestação; 80x menos potente do que o E2

Figura 1. Tipos de estrógenos e suas características. Adaptado de Osborne e Schiff, (2005).

A ligação de estrógenos com seu receptor faz com que o complexo estrógeno-receptor (ER) se dissocie das proteínas, se dimerize e transloque para o núcleo, onde o complexo ER liga-se a elementos estrógeno-responsivos (ERE) no DNA e estimulam a transcrição de genes responsivos ao 17 β -estradiol (E2) (LE ROMANCER et al., 2011) (**Figura 2**).

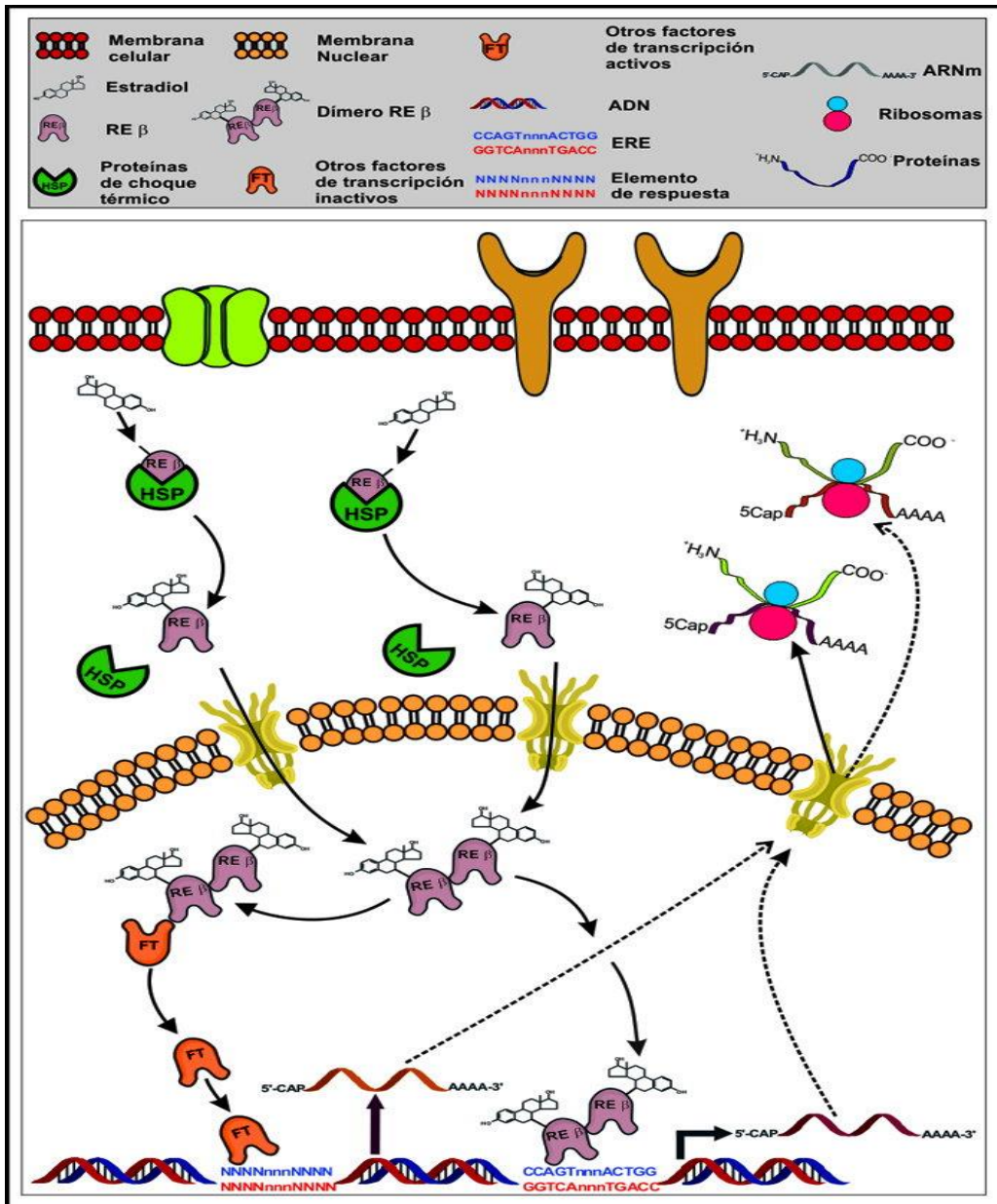


Figura 2. Sinalização estrogênica. Os efeitos dos estrógenos requerem a ativação do receptor e a consequente estimulação da transcrição de genes. (Espinoza et al., 2013).

No que se refere às alterações metabólicas relacionadas ao E2, o estudo *Nurses' Health* mostrou efeitos benéficos após a terapia de reposição hormonal (TRH) com redução no risco de doença coronariana (STAMPFER et al., 1991). Foram acompanhadas 48.470 mulheres na pós-menopausa, de 30 a 63 anos de idade por 10 anos. A incidência de DCV em mulheres sob tratamento com TRH diminuiu de 40% a 50% em comparação com o grupo controle. Houve redução na incidência de doença

cardíaca coronária e na mortalidade por DCV. Parte dessa redução foi atribuída às mudanças nas concentrações de lipoproteínas.

Alguns estudos demonstram que as concentrações de E2, testosterona (TST) e SHBG estão associadas com a saúde cardiovascular (JASPER, et al., 2016) e com as subfrações lipídicas em homens e mulheres (KIM et al., 2015).

O estudo Rotterdam de base populacional avaliou 1647 homens (68,6 anos) e 1564 mulheres (69,6 anos) na pós-menopausa. Neste estudo, foi utilizado um score para determinar o “nível ótimo de saúde cardiovascular” com base em 7 métricas, incluindo 3 fatores de risco cardiovascular (CT, glicemia de jejum e pressão arterial) e 4 comportamentos de saúde (atividade física, tabagismo, IMC e dieta). Três níveis de categoria de cada métrica foram adicionados a uma pontuação total que variou de 0 a 14. Após ajustes para fatores de confusão, os autores identificaram que o nível ótimo de saúde cardiovascular estava associado a menores concentrações de TST e concentrações mais altas de SHBG entre mulheres e homens. Concluiu-se que o conteúdo de SHBG se associa positivamente com DCV tanto em homens quanto em mulheres (JASPER et al., 2016). Em sintonia com este estudo, Kim e Halter (2014) descreveram que o perfil lipídico convencional, mais androgênico, representado por altas concentrações TST, baixo E2 e baixa SHBG, tem sido associado com um perfil mais aterogênico em mulheres e menos aterogênico em homens.

Vários estudos examinaram o papel do estrógeno na regulação de 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA redutase (HMG-CoA redutase) (MARINO et al., 2001; MESSA et al., 2005) e encontraram que mulheres apresentam concentração de HMG-CoA redutase menor que os homens (DE MARINIS et al., 2008).

A síntese hepática de colesterol também parece ser influenciada pelo conteúdo hormonal. Hewitt et al. (2003) observaram em estudo experimental que houve um aumento de três vezes nas concentrações de colesterol hepático em camundongos aromatase *knockout* (ArKO) em comparação com camundongos fêmeas do tipo selvagem. Houve também uma diminuição de três vezes nas concentrações de transcrições de HMG-CoA redutase. O colesterol da dieta após incorporação aos quilomícrons, que sofre ação da lipase lipoprotéica, levando a remoção de parte dos TG. A lipoproteína remanescente enriquecida com colesterol é incorporada ao *pool* de colesterol hepático, favorecendo a ativação do *feedback* negativo e, conseqüente, diminuição na síntese de colesterol pelo tecido hepático e sua captação pelo receptor de LDL.

A hipótese de que o estrógeno possa desempenhar um papel importante na regulação da homeostase do colesterol, foi sugerida após o estudo de Farhat et al. (1996) evidenciar que a administração oral de estrógeno em mulheres na pós-menopausa resultou em concentrações mais baixas de LDL-c.

Em estudo de Jones et al. (2000) utilizou-se modelos de camundongos ArKO com deficiência de estrógeno para obter informações sobre os mecanismos envolvidos na regulação da homeostase do colesterol modulados pelo estrógeno. Os autores, identificaram que os camundongos ArKO apresentaram obesidade progressiva com a idade e esteatose hepática. Animais com 1 ano de idade, de ambos os sexos, desenvolveram hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, sugerindo que a ausência de estrógeno prejudica a homeostase lipídica.

Duan et al. (2006) identificaram que o tratamento com estrógeno e a idade foram associados ao aumento significativo da absorção de colesterol em ratos gonadectomizados da linhagem AKR e C57 machos e fêmeas. Os autores discutem que isto é, provavelmente atribuível ao aumento das concentrações intestinais de transportadores NPC1L1, ABCG5 e ABCG8, uma vez que o tratamento com estrógeno de camundongos gonadectomizados melhorou a expressão de ABCG5 e ABCG8 no jejuno e íleo, enquanto NPC1L1 aumentou no duodeno e jejuno quando comparados com camundongos que não foram gonadectomizados.

O impacto dos hormônios no metabolismo dos lipídeos e do tecido adiposo torna-se mais evidente durante o período da menopausa, onde os aspectos protetores relacionados aos estrógenos são significativamente reduzidos aproximando as mulheres do padrão observado em homens (LEY et al., 1992).

Além da influência direta dos hormônios sexuais no metabolismo lipídico, a presença de outros fatores como a obesidade, contribui para uma maior síntese hepática de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) em homens quando comparados às mulheres (MITTENDORFER et al., 2003).

Segundo Magkos et al. (2007) as mulheres secretam menos partículas de VLDL, porém essas possuem maior conteúdo de TG, o que ajudaria o fígado a exportar mais TG e evitaria o acúmulo de ácidos graxos livres no fígado. Estes resultados foram identificados após avaliar 13 homens e 13 mulheres, ambos eutróficos. No estudo, foram infundidos nutrientes marcados com isótopos estáveis. O palmitato, o glicerol e a leucina foram utilizados para determinar o percurso do “traçador” (RPT) com a VLDL-TG e a VLDL-ApoB100. A taxa de *turnover* fracionária

(TTF) do VLDL-TG foi determinada ajustando-se os tempos da RPT de glicerol livre no plasma e glicerol na VLDL-TG para um modelo matemático. A partir destas relações, foi calculado um índice do conteúdo de TG nas partículas VLDL recém-secretadas. As amostras foram coletadas a cada hora por 10 horas para determinar RPT de glicerol e palmitato no plasma e na VLDL-TG e para determinar RPT de leucina no plasma e na VLDL-ApoB100. Os autores identificaram que a TTF da VLDL-TG por hora foi mais do que o dobro nas mulheres do que nos homens e a TTF da VLDL-ApoB100 por hora foi 1,4 maior nas mulheres quando comparada aos homens. A taxa de *clearance* de VLDL-TG plasmático foi aproximadamente 70% maior em mulheres do que nos homens, enquanto, a taxa de secreção de VLDL-ApoB100 foi aproximadamente 20% menor nas mulheres do que nos homens. As concentrações plasmáticas, em jejum, de VLDL-TG e VLDL-ApoB100 foram menores nas mulheres do que nos homens. Com base nestes resultados, os autores concluíram que, nas mulheres, o aumento do *clearance* plasmático de VLDL-TG é responsável pelas menores concentrações de VLDL-TG, enquanto que a diminuição na taxa de secreção de VLDL-ApoB100, combinado com seu menor tempo de permanência plasmática, é responsável pelas menores concentrações de VLDL-ApoB100, sugerindo que o tecido hepático das mulheres secreta menos partículas de VLDL, porém estas partículas são mais ricas em TG do que quando comparadas com os hepatócitos dos homens.

Concentrações elevadas TG em jejum e pós-prandiais estimulam a transferência de TG entre LDL e HDL por meio da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP). Por outro lado, a remoção do excesso de TG das partículas LDL e HDL pela ação da lipase hepática leva à formação de partículas de LDL e HDL pequenas e densas (WILLIAMS, 1997). Esta última é rapidamente catabolizada, levando a baixas concentrações de HDL-c. A partícula de LDL pequena e densa tem maior infiltração no endotélio por causa de seu menor diâmetro (WILLIAMS, 2004).

No estudo de Couillard et al. (1999) foi feita uma comparação do metabolismo pós-prandial das lipoproteínas em homens e mulheres e concluiu-se que grande parte da hiperlipemia observada em homens foi uma consequência direta do aumento de tecido adiposo visceral e concentrações elevadas associadas à ácidos graxos pós-prandiais. Neste estudo, os homens tinham 50% mais tecido adiposo visceral do que as mulheres. A maior diferença entre homens e mulheres foi observada na resposta da curva pós-prandial de ácidos graxos, onde se observou um aumento três vezes superior nos homens, quando comparados às mulheres. Outro fato relevante é que a

resposta pós-prandial das lipoproteínas pequenas, ricas em TG permaneceu superior nos homens, mesmo quando comparada a um grupo de mulheres com tecido adiposo visceral semelhante a eles. Desta forma, os resultados reforçam que o tecido adiposo visceral e a captação de ácidos graxos pelo tecido hepático aumentaram a síntese de VLDL, favorecendo o aumento dos TG no estado de jejum. Por sua vez, a redução no *clearance* de TG em jejum contribui para o aumento na competição entre VLDL e quilomícrons após a ingestão de lipídeos, levando a uma resposta pós-prandial elevada de TG.

Matthan et al. (2008) avaliaram 12 homens e 8 mulheres na pré-menopausa com idade inferior a 50 anos. Todos receberam uma dieta contendo 49% de carboidratos, 15% de proteínas, 35% de lipídeos (14% AG saturados, 15% AG monoinsaturados e 7% AG poli-insaturados) e 180mg de colesterol/1000kcal por 4 a 6 semanas. Após esse período, foi determinada a cinética da ApoB100 nas partículas de LDL e lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) ricas em TG, no período pós prandial. Os autores identificaram que as concentrações plasmáticas de CT, LDL-c e TG, foram 23%, 34% e 57% menores, respectivamente, nas mulheres em comparação aos homens. Essas diferenças foram explicadas por maiores taxas catabólicas fracionárias de VLDL. A produção de VLDL mais rica em TG foi combinada com taxas aceleradas de *clearance* de lipoproteínas aterogênicas contendo ApoB100, em mulheres.

Tendo em vista, a relevância dos lipídeos e sua interface com DCVs e morbidades associadas, faz-se necessário identificar, não somente as concentrações séricas das lipoproteínas, mas também a distribuição de suas subfrações, pois desta forma pode-se inferir mais precisamente sobre o papel aterogênico das mesmas.

As partículas de LDL menores e mais densas estão associadas a um maior risco de DCV, um efeito encontrado em alguns estudos como fator de risco independente das concentrações lipídicas padrão (PARISH et al., 2012). Mesmo considerando as diferenças de sexos, os estudos com subfrações lipoprotéicas ainda são modestos.

Entretanto, segundo SUGIYAMA e AGELLON (2012), as diferenças no metabolismo lipídico entre os sexos não podem ser atribuídas apenas aos efeitos dos estrógenos ou de qualquer outro hormônio relacionado ao sexo. Existem inúmeros outros fatores que influenciam a complexa interação entre hormônios, nutrientes e genes sobre o metabolismo lipídico e o risco cardiovascular.

1.1. 5 Papel da Menopausa no Metabolismo Lipídico

As DCVs têm como principal causa a hipercolesterolemia, em ambos os sexos e o seu tratamento tem sido associado a reduções significativas na morbimortalidade (BAIGENT et al., 2005; CANNON et al., 2015). Mulheres na pós-menopausa tendem a ter um perfil lipídico mais aterogênico do que no período pré-menopausa (CÍFKOVÁ e KRAJCOVIECHOVA, 2015).

Embora o envelhecimento e a menopausa estejam intimamente relacionados, pode ser difícil delinear a influência isolada de cada um, pois ambos progridem simultaneamente. O estudo longitudinal de MUMFORD et al. (2010) após avaliar oito vezes por dois ciclos menstruais 259 mulheres saudáveis, com menstruação regular com idade entre 18-44 anos, mostrou que os perfis lipídicos flutuavam em mulheres na pré-menopausa, dependendo do estágio de seu ciclo menstrual. Os resultados demonstraram que o CT e o LDL-c foram menores durante a fase lútea em comparação com a fase folicular e as concentrações de HDL-c foram mais elevadas em torno da ovulação. Considerando a recomendação de CT \geq 200 mg/dL e LDL-c \geq 130 mg/dL como sendo valores elevados, quando medidos durante a fase folicular, 14,3% e 17,8% das mulheres tinham CT e LDL-c acima desses pontos de corte, respectivamente. Quando mensurados durante a fase lútea tardia, o percentual de mulheres classificadas como dislipidêmicas diminuiu para 7,9% e 10,5%, respectivamente. Demonstrando que dependendo da fase do ciclo menstrual as concentrações lipídicas se modificam.

O estudo de meta-análise dos autores AMBIKAI RAJAH et al. (2019) avaliou 201 estudos transversais e 11 estudos longitudinais fornecendo um tamanho de amostra de 478.734 mulheres na pré-menopausa e 571.185 mulheres na pós-menopausa. Os resultados demonstraram que houve aumento do tecido adiposo total entre mulheres na pré-menopausa e na pós-menopausa predominantemente devido ao envelhecimento e que houve diminuição no percentual de tecido adiposo nos membros inferiores e um aumento nas medidas de tecido adiposo na região abdominal. É provável que essas mudanças tenham ocorrido devido às alterações hormonais que ocorrem durante a menopausa.

Bonithon-kopp et al. (1990) identificaram perfil semelhante após avaliarem 435 mulheres brancas saudáveis, com idades entre 45-54 anos, sem reposição de hormônios sexuais, em um estudo transversal. Os resultados mostraram que o CT, o LDL-c, o TG, a ApoB e a pressão arterial sistólica foram significativamente maiores em mulheres na pós-menopausa em comparação com as mulheres na pré-menopausa.

Após a menopausa, o CT e o LDL-c geralmente aumentam, e essas alterações são acompanhadas por uma diminuição no HDL-c e um aumento nos TG (SCHAEFER et al., 1994; JENSEN et al., 1990).

Há décadas os pesquisadores questionam se a perda de estrógeno na menopausa confere às mulheres um perfil de risco semelhante ao observado no sexo masculino. Desde o estudo de Framingham, KANNEL et al. (1976) observaram uma menor incidência de DCV na pré-menopausa em comparação com mulheres na pós-menopausa na mesma faixa etária, que não pôde ser atribuída ao efeito da menopausa sobre os fatores de risco para DCV, além peso corporal e colesterol sérico. De modo semelhante, BITTNER (2009) identificou maior risco DCV em mulheres na pós-menopausa. Entretanto, não está claro se o risco aumentado foi resultado do envelhecimento, da deficiência de estrógeno ou de ambos.

Para determinar a relação da menopausa com o risco de doença coronariana COLDITZ et al. (1987) analisaram dados de uma coorte prospectiva de 121.700 mulheres americanas de 30 a 55 anos de idade acompanhadas de 1976 a 1982. Após controlar a idade e o tabagismo, as mulheres que tiveram uma menopausa fisiológica e que nunca tomaram reposição de estrógeno não tiveram aumento no risco de doença cardíaca coronária, em comparação com mulheres na pré-menopausa (RR = 1,2; 95% IC = 0,8 - 1,8). Comparando com mulheres na pré-menopausa, a ocorrência de menopausa fisiológica com a reposição de estrógeno não afetou o risco de DC (RR = 0,8; 95%IC = 0,4 - 1,3). Mulheres que se submeteram a ooforectomia bilateral e que nunca fizeram reposição estrógeno após a menopausa tiveram um risco aumentado para DC (RR = 2,2; 95% IC = 1,2 - 4,2). Esses dados sugerem que, ao contrário da menopausa fisiológica, a ooforectomia bilateral aumenta o risco de DC; ocorrência que parece ser prevenida pela terapia de reposição de estrógeno.

Com o objetivo de avaliar o risco de DC em mulheres pós menopausa precocemente, Rosenberg et al. (1981) avaliaram a relação entre a idade da menopausa e o risco de infarto do miocárdio (IM) não fatal em uma amostra de 279

mulheres que relataram ter sido hospitalizadas por IM e dessas, 123 (44%) estavam na pós-menopausa. Entre as mulheres que se tornaram menopausadas devido à ooforectomia bilateral, o risco relativo estimado de IM aumentou com a diminuição da idade na menopausa e as mulheres que se submeteram à ooforectomia bilateral antes dos 35 anos tiveram um risco estimado de IM de aproximadamente 7,2 vezes superior (IC 95%= 4,5 - 11,4) do que mulheres na pré-menopausa. A histerectomia sem a remoção de ambos os ovários foi fracamente associada a um risco aumentado de DCV. Os dados apoiam a hipótese de que a interrupção prematura da função ovariana aumenta o risco de IM não fatal.

Anagnostis et al. (2016) avaliaram 109 mulheres na pré-menopausa, 252 mulheres que não tomavam anticoncepcionais orais ou reposição hormonal na pós-menopausa e 307 homens. Os resultados demonstraram que as concentrações de ApoB foram mais altas em homens, mas em mulheres aumentaram com a idade e a menopausa para então convergir, na faixa etária de 50-55 anos, com concentrações similares a dos homens. As concentrações de ApoAI e ApoAII foram mais altas em mulheres na pós-menopausa quando comparadas às concentrações dos homens e das mulheres na pré-menopausa, respectivamente. Além disso, as mulheres na pós-menopausa tinham proporções HDL-c/ApoAI e HDL-c/ApoAII mais baixas, similar às observadas em homens. Desta forma, os autores concluíram que as concentrações elevadas de ApoB foram associadas com os efeitos adversos sobre o risco de DCV.

De acordo com o estudo ATENA, que avaliou 228 mulheres na pós-menopausa, as altas concentrações de VLDL-c e TRL-c estão independentemente associadas à presença de placas carotídeas mesmo após ajuste para idade, tabagismo, pressão arterial sistólica, glicose e índice de massa corporal (IANNUZZI et al., 2018).

Poucos estudos distinguiram os efeitos da menopausa e do sexo em relação àqueles causados pela idade, no que diz respeito às concentrações de colesterol nas subfrações de HDL e LDL. Até o momento, há escassez de dados que descrevem as alterações nas subfrações de lipoproteínas em mulheres na pós-menopausa. Também não está claro se as alterações podem estar associadas a mulheres com maior risco, mesmo antes da menopausa ou se o fator idade, *per si*, poderia atribuir esses riscos.

Quando avaliamos essa lacuna na população brasileira verificamos que não há estudos focados nessa temática.

1.1. 6 Papel da Idade no Metabolismo Lipídico

Além das diferenças entre os sexos e a relação com a menopausa, a idade também exerce forte influência sobre as concentrações de lipídeos nas diversas lipoproteínas.

O estudo Framingham avaliou, entre 1971 e 1975, 2.415 homens e mulheres com idade entre 50 e 79 anos e 4.342 de seus filhos e cônjuges com idade entre 15 e 49 anos, sem doenças coronárias prévias. O estudo monitorou a distribuição das concentrações de LDL-c, HDL-c e VLDL-c, segundo idade, sexo e uso ou não de reposição hormonal e demonstrou que o envelhecimento está associado a um aumento gradual das concentrações plasmáticas de LDL-c em homens e mulheres entre 20 e 60 anos (ABBOTT et al., 1983).

O estudo de Jensen et al. (1990) acompanhou mulheres na pré-menopausa durante a transição para a menopausa. Os autores conseguiram distinguir a influência da idade vs menopausa e observaram uma piora no perfil lipídico como consequência da menopausa, e não da idade. Foi examinada a influência da menopausa sobre os lipídeos e lipoproteínas séricos em intervalos de 6 semanas por 2 a 3 anos em mulheres pré-menopausadas. Também foram feitas análises transversais em grupos de mulheres na pré-menopausa, peri-menopausa e pós-menopausa, que foram acompanhadas longitudinalmente em avaliações trimestrais por 1 a 2 anos. As concentrações séricas de CT, LDL-c e TG aumentaram significativamente como consequência da menopausa e todos os aumentos ocorreram dentro de 6 meses após a cessação de períodos menstruais. O HDL-c diminuiu significativamente como consequência da menopausa, mas o declínio ocorreu gradualmente ao longo dos 2 anos anteriores à cessação da menstruação. Além das alterações da menopausa, as concentrações séricas de CT e LDL-c aumentaram gradualmente nos anos pré-menopausa e pós-menopausa, sendo significativamente relacionadas à idade biológica apenas nos grupos pré-menopausa. As concentrações de TG séricos e HDL-c permaneceram praticamente inalterados nos grupos pré-menopausa e pós-menopausa.

Ericsson et al. (1991) identificaram que após os 20 anos de idade, as concentrações plasmáticas de LDL-c aumentam progressivamente em homens.

Visando compreender melhor este mecanismo, foi estudada a cinética do autólogo ^{125}I LDL-ApoB em 41 homens, normolipidêmicos eutróficos. A quantificação da lipoproteína foi determinada por uma combinação de ultracentrifugação e precipitação. Após a coleta do sangue, o plasma foi obtido por centrifugação e as partículas de LDL foram preparadas por ultracentrifugação sequencial e marcadas com monocloreto de iodo (^{125}I). Foi avaliado por eletroforese em gel que a radioatividade estava presente quase que exclusivamente na ApoB. Para comparação, eles foram distribuídos em três faixas etárias: jovens de 21 a 39 anos ($n= 18$), meia-idade de 40 a 59 anos ($n= 11$) e idosos de 60 a 80 anos ($n= 12$). As concentrações plasmáticas de LDL-c e LDL-ApoB aumentaram respectivamente, de $3,4 \pm 0,1$ mmol/L e 86 ± 2 mg/dL nos jovens para $4,1 \pm 0,1$ mmol/L e 95 ± 3 mg/dL nos idosos ($P < 0,01$) e este aumento foi associado a uma diminuição progressiva e significativa da taxa catabólica fracionária (TCF) de LDL-ApoB entre o grupo de jovens e idosos. A TCF da LDLApoB, é a fração do *pool* de LDL-ApoB removido diariamente. Os autores discutem que a diminuição observada na TCF de LDL-ApoB com a idade pode resultar de uma atividade reduzida do receptor de LDL (LDL-r) ou de uma afinidade reduzida da própria partícula LDL por seu receptor.

Para avaliar se essa perda na capacidade de remoção com a idade era reversível, 6 homens idosos, foram tratados com colestiramina por 3 semanas. Esta droga sequestra os ácidos biliares intestinais e aumenta a demanda hepática de produção do colesterol. Com isto, houve um aumento da TCF de LDL-ApoB, resultando em uma redução das concentrações de LDL-c (ERICSSON et al., 1991).

Schaefer et al. (1994) avaliaram o conteúdo de LDL-c, HDL-c e LDL-ApoB em uma amostra formada por 1.533 homens com idade média de 49 anos e 1.597 mulheres com idade média de 49 anos ao longo 10 anos, participando do 3º ciclo do estudo Framingham Offspring. Após as análises, os autores identificaram que o aumento da idade foi associado com concentrações mais elevadas de LDL-c e LDL-ApoB no plasma, especialmente nas mulheres. Mesmo após ajuste para idade e IMC, esse perfil se manteve significativamente superior em mulheres na pós-menopausa do que nas mulheres na pré-menopausa.

Sabe-se que a concentração plasmática de CT aumenta com a idade, provavelmente devido a uma diminuição no número de receptores ApoB/E (MILLAR e PACKARD, 1998).

Goh et al. (2007) após avaliarem 536 homens e 1.239 mulheres chineses de Singapura com idade entre 30 e 70 anos, observaram que as concentrações de lipídeos e lipoproteínas em homens não aumentaram ao longo dos anos. Entretanto, nas mulheres, o conteúdo de TC, LDL-c e TC/HDL-c foram significativamente maiores naquelas com idade mais avançada (> 50 anos) quando comparado com mulheres mais jovens (30 a 46 anos).

Walter (2009) relatou que as concentrações de HDL-c diminuem nos homens durante a adolescência e no início da idade adulta e, posteriormente, permanecem inferiores às concentrações observadas em mulheres. A diminuição da concentração e função da HDL pode ocorrer de maneira secundária às alterações hormonais, processos inflamatórios e diabetes mellitus. Além desses efeitos, com o envelhecimento, há o encurtamento dos telômeros, o que pode levar à cessação na capacidade divisional celular e, conseqüentemente, à diminuição na concentração e função da HDL. Por outro lado, a partícula de HDL pode reduzir o impacto negativo do envelhecimento na saúde cardiovascular, não apenas por seus efeitos antiaterogênicos devido sua capacidade de transporte reverso de colesterol (TRC), mas também por seus efeitos pleiotrópicos antiaterogênicos. Nos homens idosos, um baixo conteúdo de testosterona pode prejudicar a atividade da lipase lipoproteica (LPL) e o TRC. Nas mulheres idosas (na pós menopausa), o declínio do estrógeno prejudica a produção de ApoAI na HDL e o efluxo de colesterol (WALTER, 2009).

As concentrações plasmáticas de LDL-c atingem um platô em homens entre 50 e 60 anos e em mulheres entre 60 e 70 anos. Além disso, as concentrações de TG aumentam progressivamente nos homens, atingindo valores máximos entre 40 e 50 anos e diminuindo levemente a partir de então. Nas mulheres, as concentrações de TG aumentam ao longo da vida e são mais altas naquelas que usam estrógeno ao longo da vida (GOBAL e MEHTA, 2010).

Outro aspecto de relevância clínica é a compreensão dos mecanismos que contribuem para o aumento da lipemia pós-prandial em idosos. Nestel (1964) foi um dos primeiros a correlacionar as concentrações elevadas de TG em jejum com a baixa taxa de depuração do quilomícron, mostrando que eles poderiam ser preditores da lipemia pós-prandial retardada.

Estudando a lipemia pós-prandial em 86 homens e mulheres saudáveis (19 a 76 anos) suplementados com vitamina A por via intravenosa e oral, Krasinski et al., (1990) descartaram a possibilidade de que as diferenças no comportamento da

lipemia observadas entre jovens e idosos estivessem associadas às alterações nos processos de absorção ao nível intestinal, uma vez que o comportamento da lipemia era semelhante na infusão intravenosa e na via oral da ingestão de vitamina A. O éster de retinil, que é um metabólito da vitamina A que se liga ao quilomícron foi elevado no grupo acima de 50 anos nas duas vias de administração da vitamina A.

Para compreender o processo de depuração pós-prandial do éster de retinil plasmático, os autores, infundiram por via intravenosa, plasma rico em retiniléster em nove indivíduos jovens (18 a 30 anos) e nove idosos (≥ 60 anos) e determinaram a taxa subsequente de diminuição do retinil éster plasmático. Os resultados indicaram que indivíduos idosos tiveram uma taxa significativamente mais lenta de remoção do éster de retinil do plasma do que os adultos jovens (31 \pm 4 min nos indivíduos jovens vs 57 \pm 8 min nos indivíduos idosos), sugerindo assim, que a depuração plasmática do quilomicrom estaria mais lenta nos idosos. Esta redução na depuração da lipemia pós-prandial nos idosos foi relacionada à diminuição da atividade da LPL (KRASINSKI et al., 1990).

No estudo de Issa et al. (2005) foi investigado o comportamento da lipemia pós-prandial avaliada por meio de medidas repetidas da concentração de TG em indivíduos saudáveis com idade entre 20 e 50 anos. Os mesmos foram distribuídos em três grupos etários: 20 a 30 anos; 31 a 40 anos; e 41 a 50 anos. O conteúdo de TG foi medido em três condições: após 12h de jejum e 2h e 6h após uma refeição padrão contendo 40g de gorduras. Os resultados mostraram que o grupo de 20 a 30 anos teve a remoção mais rápida nos TG plasmáticos. O grupo de 31 a 40 anos teve uma redução intermediária; e o grupo de 41 a 50 anos apresentou elevação nos TG durante as 6h de monitoramento. Esses resultados sugerem que o envelhecimento influencia o comportamento da lipemia pós-prandial em uma população adulta saudável e o efeito pode ser devido a alterações relacionadas ao tempo de esvaziamento gástrico ou à absorção intestinal ou ambas.

Alguns autores têm avaliado se a lipemia pós-prandial retardada pode estar associada às alterações nos processos digestivos durante o envelhecimento. Evans et al. (1981) relataram que a taxa de esvaziamento gástrico foi duas vezes mais lenta em idosos do que no grupo de jovens. Wegener et al. (1988) também relataram que o esvaziamento gástrico de sólidos e líquidos foi mais lento em idosos após avaliarem 21 jovens do grupo controle com idade média de 33,5 anos e 25 idosos com idade média de 81,7 anos. Os autores, identificaram que o esvaziamento gástrico foi

significativamente mais prolongado em idosos (136 ± 13 vs 81 ± 4 min). Entretanto, em relação ao tempo de trânsito boca a ceco ou intestino inteiro, não foram detectadas diferenças significativas entre os dois grupos do estudo.

No estudo de Horowitz et al. (1984) foram avaliados 35 indivíduos, sendo 22 do grupo controle (14 homens e 8 mulheres) com idade média de 34 anos e 13 do grupo idosos (6 homens e 7 mulheres) com idade média de 77 anos. Todos os participantes eram eutróficos, não possuíam doença gastrointestinal e não eram fumantes. Os autores identificaram uma retenção gástrica significativamente maior tanto de sólidos quanto de líquidos no grupo de idosos. Entretanto, apesar de um esvaziamento gástrico mais lento, os parâmetros ainda estavam dentro da normalidade e os autores discutem que provavelmente essa lentificação não foi devido à diminuição de motilidade e sugerem que os resultados são devido a mudanças na função do estômago proximal e, possivelmente, da musculatura antropilórica que acompanham o processo de envelhecimento.

O estudo de Kupfer et al. (1985) identificou que a motilidade intestinal não é alterada em idosos. Após avaliarem 14 pacientes idosos, a taxa inicial de esvaziamento gástrico foi significativamente maior em 14 indivíduos jovens do grupo controle: o volume após cinco minutos foi de 159 ± 30 mL nos pacientes idosos e 294 ± 22 mL nos jovens. O trânsito intestinal nos idosos não foi significativamente diferente daquele encontrado nos jovens.

Um dos estudos pioneiros identificou que as secreções pancreáticas e as atividades enzimáticas no conteúdo duodenal de humanos diminuía levemente com o avanço da idade (BARTOS E GROH, 1969). De modo semelhante, o estudo de Valdivieso et al. demonstrou que o envelhecimento por si só aumentava a absorção intestinal de colesterol e diminuía a síntese hepática de sais biliares, favorecendo assim, o aumento das concentrações séricas de colesterol com a idade (VALDIVIESO et al., 1978).

Porém, no estudo de Arora et al. (1989) com 114 indivíduos saudáveis entre 19 e 91 anos, foi observado que a excreção e absorção de gorduras nas fezes mudou pouco nos idosos, demonstrando que apesar da diminuição da secreção pancreática, essa foi insuficiente para impedir o processo digestivo normal.

Entretanto, independente dos fatores relacionados às alterações no metabolismo lipídico com a idade, é importante identificar, não somente as concentrações séricas das lipoproteínas, mas também o tamanho das lipopartículas,

pois dessa forma pode-se inferir de modo mais preciso sobre como a idade influencia na aterogenicidade das lipoproteínas.

O conjunto de lipoproteínas contendo ApoB100 depende da adição sucessiva de TG pela proteína de transferência microssomal. A ligação pode terminar neste ponto e a lipoproteína é secretada ou pode continuar com a adição de TG por meio do processo de transferência de lipídeos. Essas etapas são reguladas independentemente e resultam na secreção de um espectro de partículas contendo ApoB100. A produção de LDL pequena e densa é determinada pelo tipo de VLDL secretado pelo fígado. Uma VLDL grande e rica em TG resulta na formação de LDL pequena e densa por meio da troca de TG (MILLAR e PACKARD, 1998).

Entretanto, para entender melhor a relação entre o tamanho das subfrações de lipoproteínas e o envelhecimento, devemos fazer mais esforços para investigar os aspectos qualitativos, tais como o tamanho das partículas de lipoproteínas.

1.1. 7 Papel da Etnia no Metabolismo Lipídico

Embora abordado por alguns estudos, ainda não está totalmente claro como fatores genéticos podem determinar que diferentes etnias tenham maior predisposição para um perfil lipídico mais aterogênico.

Com esse objetivo, Ellman et al. (2015) investigaram as diferenças étnicas na associação entre níveis de lipídios e polimorfismos envolvidos no metabolismo de lipídios em 209 mulheres pretas e 234 mulheres brancas sul africanas. Após análise do CT, LDL-c, TG, HDL-c, os autores descreveram, que em comparação com as mulheres brancas, as mulheres pretas tinham concentrações mais baixas de CT ($p < 0,001$), de LDL-C ($p < 0,001$), de HDL-C ($p < 0,001$) e TG ($p < 0,001$). Houve diferenças significativas nas distribuições de frequência de genótipo e alelo entre mulheres pretas e brancas para os polimorfismos na LPL S/X ($p < 0,001$), PCSK9 C679X ($p < 0,002$) e LIPC 514C/T ($p < 0,001$). Somente em mulheres pretas, houve efeitos do genótipo nas

concentrações de lipoproteínas séricas. Especificamente, as mulheres com o genótipo LPL S/X tinham menores concentrações de TC e LDL-c e maiores concentrações de HDL-c do que aquelas com o genótipo S/S. As mulheres com o alelo CETP B2 tinham concentrações de LDL-c mais baixas do que aquelas com o genótipo B1B1. Desta forma, os autores puderam concluir que os polimorfismos dentro dos genes *LPL* e *CETP* foram associados a um perfil lipídico mais protetor em mulheres pretas, mas não em mulheres brancas. Isso apoia a hipótese de que o perfil lipídico mais favorável das mulheres pretas em comparação com as brancas sul africanas está associado a polimorfismos nos genes do metabolismo lipídico, especificamente nos genes *LPL* e *CETP*.

Outro fator pelo qual a etnia negra teria um perfil lipídico mais favorável, é o fato de indivíduos pretos terem concentrações de HDL-c mais elevadas e o perfil de lipoproteína plasmática geralmente mais cardioprotetor (DESPRE'S et al., 2000).

Além das concentrações mais elevadas de HDL-c, os indivíduos pretos apresentam menor deposição de tecido adiposo visceral e uma atividade mais elevada da LPL do que os indivíduos brancos (DESPRE'S et al., 2000).

Uma vez que, nos indivíduos pretos (em especial nas mulheres) há um menor acúmulo de tecido adiposo visceral e, conseqüentemente, menor risco associado à obesidade Dowling et al. (1995) analisaram os efeitos da etnia na sensibilidade dos adipócitos à insulina. Os autores avaliaram 42 mulheres brancas e pretas, saudáveis e IMC semelhantes distribuídas em 2 grupos: (1) com distribuição de tecido adiposo na parte superior do corpo e (2) com distribuição de tecido adiposo na parte inferior do corpo. Nas mulheres brancas com obesidade, as células de tecido adiposo abdominal e glútea foram menos responsivas aos efeitos estimuladores da insulina na captação de glicose e menos sensíveis aos efeitos antilipolíticos da insulina e do análogo da adenosina, fenilisopropiladenosina (PIA). Em contraste, nas mulheres pretas com obesidade, as células de tecido adiposo foram igualmente sensíveis aos efeitos estimuladores da insulina no transporte de glicose e aos efeitos supressores da insulina e PIA na lipólise. Desta maneira, os autores concluíram que a resistência aos efeitos antilipolíticos da insulina e adenosina ao nível do tecido adiposo pode aumentar a lipólise sistêmica e desempenhar um papel no desenvolvimento ou manutenção da resistência periférica à insulina associada à obesidade da parte superior do corpo em mulheres brancas, mas não em mulheres pretas.

Apesar do perfil lipídico mais favorável à etnia preta, Howard et al. (2017) compararam a incidência de fatores de risco cardiovascular, ou disparidades na incidência de DCV relacionadas à etnia, em adultos. Para isso avaliaram 10.801 adultos, estratificados por idade em 45-54 anos, 55-64 anos, 65-74 anos e 75 ou mais anos ao longo de 10 anos. Os resultados, evidenciaram que não houve diferença relacionada à idade na incidência de hipertensão para homens brancos (38%), homens pretos (48%) e mulheres pretas (54%). No entanto, para mulheres brancas, a incidência de hipertensão aumentou com a idade (de 27% para a faixa etária de 45-54 anos, para 40% nas mulheres com 75 anos ou mais). A incidência de diabetes foi menor em idades mais avançadas para homens brancos (15% para idades de 45-54 anos, para 8% nos homens com 75 anos ou mais), em homens pretos (de 29% de idade 45-54 anos, para 13% nos homens com 75 anos ou mais) e nas mulheres brancas (de 11% para 45-54 anos, para 4% nas mulheres com 75 anos ou mais). Entretanto, não houve mudanças relacionadas à idade para mulheres pretas (incidência média de 21%). Em relação à dislipidemia, a incidência para todos os grupos, segundo etnia e sexo foi de 20% para as idades de 45-54 anos, 30% para as idades de 54-64 anos e 65-74 anos, e aproximadamente 22% para as idades de 75 anos ou mais. A incidência de fibrilação atrial foi baixa aos 45-54 anos (<5%), mas aos 75 anos ou mais foi de aproximadamente 20% para brancos e 11% para pretos. A incidência de hipertensão, diabetes e dislipidemia foi maior em pretos em todas as faixas de idade, mas menor para fibrilação atrial. Com isto, os autores puderam concluir que a incidência de fatores de risco permanece alta em adultos mais velhos e os pretos tiveram uma incidência maior de hipertensão, diabetes e dislipidemia após os 45 anos (HOWARD et al., 2017).

Além do reduzido número de estudos abordando as diferenças étnicas e o perfil lipídico, observa-se uma lacuna em relação às análises de subfrações lipoproteicas para identificar um perfil lipídico mais aterogênico, segundo etnia.

2. JUSTIFICATIVA

Devido ao impacto social das DCVs, é importante que pesquisas se desenvolvam para minimizar a ocorrência desses eventos, sobretudo quando focadas no diagnóstico e manejo primário dos fatores de risco associados.

Este estudo traz como diferencial o fato de ser o primeiro estudo brasileiro a avaliar o perfil lipídico clássico e as subfrações lipoproteicas em três fases da vida (adolescentes, adultos e idosos), segundo sexo, idade, etnia e estado de menopausa em uma população miscigenada representativa da cidade de São Paulo.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a influência da menopausa, da idade (adolescentes, adultos e idosos), da etnia e do sexo sobre as subfrações lipoproteicas aterogênicas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar o perfil demográfico e clínico da população estudada;
- Avaliar o estado nutricional;
- Avaliar o perfil lipídico (CT, LDL-c, HDL-c) e TG;
- Avaliar as subfrações lipoproteicas de LDL e HDL;
- Estimar o risco cardiovascular, segundo Escore de Risco de Framingham;
- Estimar o risco cardiovascular, segundo o Escore de Funcionalidade da HDL.

4. MÉTODOS

O presente estudo teve como base amostral o estudo ISA-Capital 2015 (FISBERG et al., 2018).

4.1 CASUÍSTICA

A população do estudo (n=901) foi composta por participantes elegíveis adolescentes, adultos e idosos de ambos os sexos, selecionados a partir do Estudo ISA-Capital 2015. Todos os indivíduos incluídos passaram pelo processo de esclarecimento, e após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) se realizou a coleta de dados. Todos os procedimentos de obtenção de amostras, análises e divulgação dos resultados seguiram as normas do Conselho Nacional de Saúde, no que se refere à ética em pesquisa com seres humanos (BRASIL, 1999), conforme **Anexo 8.3**.

4.2 CÁLCULO AMOSTRAL

A população de referência do ISA-Capital 2015 foi composta por indivíduos maiores de 12 anos residentes em domicílios particulares permanentes da área urbana do município de São Paulo. Para delimitação da população, foram considerados os setores censitários classificados no Censo de 2010 como de situação urbana: área urbanizada, área não urbanizada e área urbanizada isolada, e dos tipos: comum e especial subnormal. Foi utilizada amostragem estratificada por sorteio de

conglomerados em dois estágios: setores censitários e domicílios. Os estratos foram formados pelas cinco coordenadorias de saúde do município de São Paulo: Norte, Centro-Oeste, Sudeste, Sul e Leste, que constituíram domínios de estudo. Para fins de planejamento da amostra, grupos de idade e sexo foram considerados também como domínios: adolescentes (12 a 19 anos), adultos do sexo masculino (homens de 20 a 59 anos), adultos do sexo feminino (mulheres de 20 a 59 anos), e idosos (≥ 60 anos).

O trabalho de campo do ISA-Capital iniciou-se no segundo semestre de 2014, mas 80,0% das entrevistas foram realizadas em 2015. Foram fixados 20 domínios de estudo, entre geográficos e demográficos.

No estudo ISA-Capital 2015, foram sorteados 150 setores censitários, 30 em cada Coordenadoria de Saúde, sorteados e visitados 5.469 domicílios ocupados, e realizadas 4.043 entrevistas. Das 115 estimativas feitas para os domínios de estudo, 97,4% apresentaram coeficientes de variação menores do que 30% e 82,6% menores do que 20%. Das 24 estimativas feitas para o total do município, 23 apresentaram coeficiente de variação menor do que 20%. Mais de dois terços das estimativas do efeito do delineamento foram inferiores a 1,5%, valor previsto no cálculo do tamanho da amostra, e o efeito do delineamento foi menor do que 2 para 88%.

4.3 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, de base populacional e amostra probabilística de residentes da cidade de São Paulo. Foram utilizados dados de participantes “ISA-CAPITAL 2015” que tiveram coleta de sangue (**Figura 5**). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido de todos os participantes e, no caso dos adolescentes, também de seus responsáveis. O ISA-Nutrição 2015 foi composto por uma subamostra do ISA-Capital 2015, incluindo 300 adolescentes (de 12 a 19 anos), 300 adultos (de 20 a 59 anos) e 300 adultos mais velhos (60 anos). O número ‘300’, por domínio, permite a estimativa de proporções das mudanças/diferenças de 0,50, com um erro de amostragem de sete pontos percentuais, considerando um

nível de confiança de 95% do valor da população estando dentro dos limites inferior e superior.

Daqueles que concordaram em participar do ISA-Capital 2015 ($n = 4.059$), 1.737 indivíduos foram selecionados aleatoriamente para o ISA-Nutrição 2015, e responderam ao primeiro recordatório alimentar de 24 horas (24HR). Esses participantes foram convidados a participar da segunda fase da pesquisa, e 901 indivíduos concordaram em ter sua amostra de sangue coletada, realizar antropometria e avaliações de pressão arterial.



Figura 3. Fluxograma de recrutamento da amostra ISA-Nutrição 2015. Adaptado do “Study design and description of the sample number in the 2015 Health Survey of São Paulo with Focus in Nutrition Study (2015 ISA-Nutrition). São Paulo, 2015”. (Fisberg et al., 2018)

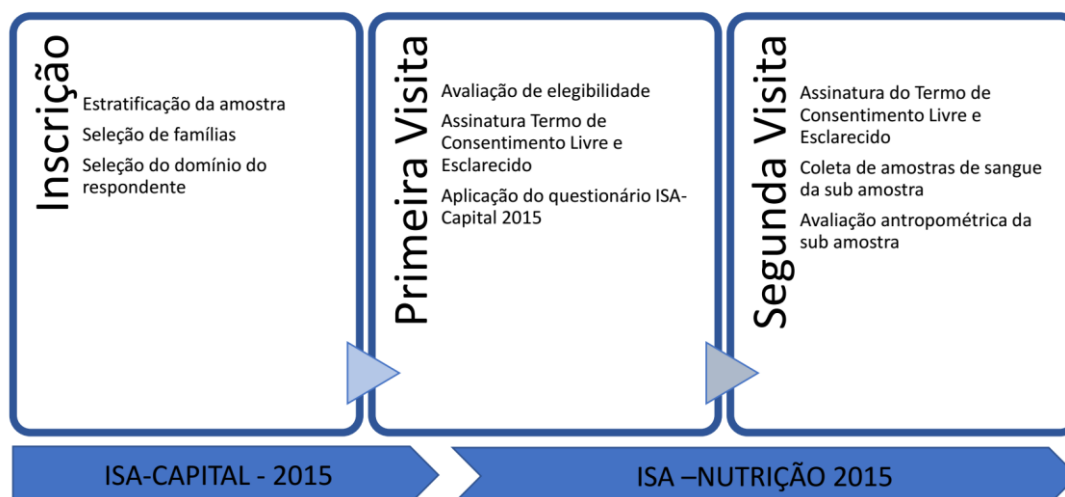


Figura 4. Etapas da coleta de dados ISA-Nutrição 2015. Adaptado do “Study design and description of the sample number in the 2015 Health Survey of São Paulo with Focus in Nutrition Study (2015 ISA-Nutrition). São Paulo, 2015” (Fisberg et al., 2018).

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo indivíduos de ambos os sexos, que apresentaram o TCLE devidamente preenchido e assinado, e com as seguintes características:

- Adolescentes, adultos e idosos segundo a classificação da OMS (1995).
- Tinham amostra de sangue coletada.

4.5 CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO

- Participantes avaliados que não preencheram os questionários.
- Participantes que não tenham comparecido à coleta de sangue.

4.6 ANÁLISE DE RISCOS E BENEFÍCIOS

Os riscos decorrentes desta coleta de dados foram mínimos, visto que não houve nenhum tipo de intervenção, exceto aqueles inerentes à coleta de sangue. Os benefícios resultantes da realização deste estudo basearam-se no levantamento de dados para diagnóstico de uma população representativa da cidade de São Paulo e a partir disso implementar possíveis projetos e ações em Saúde Pública necessários para promover melhorias na qualidade de vida e saúde destes indivíduos.

Uma vez que, o presente estudo se refere a um subprojeto do ISA-Capital 2015, as análises das subfrações de HDL e LDL foram realizadas em amostras já coletadas e previamente aliquotadas e armazenadas a -80°C . Desta forma não apresenta riscos à população estudada. Em contrapartida, tem como benefícios resultantes, identificar o risco cardiovascular precocemente para aqueles indivíduos com perfil lipídico clássico sem alterações. Assim como avaliar qual grupo populacional (idade, sexo, etnia, mulheres pós menopausa) está mais vulnerável aos agravos relacionados a um perfil lipídico mais aterogênico.

4.7 CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA E CLÍNICA

Depois que as famílias foram selecionadas, entrevistadores treinados visitaram as famílias selecionadas para conduzir entrevistas presenciais com base em um questionário estruturado (o questionário ISA-Capital 2015) que foi formulado para ser aplicado em dispositivo *tablet*. A partir do questionário estruturado foram colhidos dados sobre sexo, idade, consumo de bebida alcoólica, uso de tabaco, prática de atividade física e presença de doenças crônicas não transmissíveis (diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemia).

O critério para definição de menopausa foi ter amenorreia igual ou acima de 1 ano (FEBRASGO, 2018). A definição de etnia foi feita a partir do auto relato e devido

ao baixo número amostral, foram excluídas as etnias: indígena (1 indivíduo) e oriental (2 indivíduos).

4.8 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

O peso e a altura dos participantes foram aferidos em triplicata, com os participantes descalços e vestindo roupas leves. O peso foi medido em quilogramas usando uma balança plataforma digital calibrada (Tanita®, modelo HD-313, Arlington Heights, IL, EUA, capacidade máxima de 150 kg, e precisão de 100 g). Um estadiômetro portátil (Seca®, modelo 208, Cotia, SP, Brasil, medição máxima de 200 cm, e precisão de 0,1 cm) fixado em parede lisa, sem rodapé, foi utilizado para a aferição de altura (cm).

Os dados de peso, altura e circunferência da cintura foram coletados de acordo com as diretrizes da OMS (2000). Para a medição do peso, os indivíduos foram solicitados a ficar no centro da plataforma de equilíbrio, em posição vertical com os pés paralelos e unidos, e com os braços colocados ao longo do corpo. Para a mensuração da altura, os indivíduos foram posicionados no plano de *Frankfurt*, com seus calcanhares, panturrilhas, nádegas e ombros, e a parte de trás de suas cabeças tocando a superfície vertical do estadiômetro. Os participantes foram convidados a remover quaisquer adornos que pudessem interferir com a medição. A circunferência da cintura foi medida com fita métrica inextensível, posicionada acima do ponto médio, entre o último arco costal e a crista ilíaca dos participantes em pé, durante a expiração.

Os valores médios de peso e altura de cada participante foram usados para calcular o IMC. Os valores de IMC foram usados para classificar o estado nutricional, de acordo com critérios padronizados para cada fase da vida. Sendo os critérios da OMS (2007) para adolescentes através das curvas de crescimento, critérios da OMS (1995) para adultos e critérios da OPAS (2003) para idosos. A circunferência da cintura foi usada para diagnosticar a obesidade central, de acordo com os critérios definidos pela OMS (2000).

4.9 AVALIAÇÃO DA PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA

A prática de atividade física foi avaliada por meio do *International Physical Activity Questionnaire*, que foi validado na população brasileira (CRAIG et al., 2003; MATSUDO et al., 2001). Os indivíduos foram classificados como "atendem à recomendação" ou "não atendem à recomendação" de acordo com a proposta mais recente para avaliação da atividade física da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2010).

4.10 AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE ÁLCOOL

O consumo de bebidas alcoólicas foi medido por meio do *Alcohol Use Disorders Identification Test* (BABOR et al., 2001). Este instrumento aborda a dependência de álcool, consumo prejudicial e consumo perigoso de álcool, e foi validado no Brasil (LIMA et al., 2005).

4.11 MENSURAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

A pressão arterial foi mensurada por enfermeiras treinadas com aparelho automático (Omron, modelo HEM-712C, Omron Healthcare, Inc., Kyoto, Japão). Duas medidas de pressão arterial foram realizadas com manguito adequado para a circunferência braquial dos participantes. As medidas foram realizadas após os participantes repousarem por 5 minutos na posição sentada, com o braço apoiado na altura do coração. A pressão arterial foi medida inicialmente no braço direito e, 1

minuto após a primeira medida, foi avaliada no braço esquerdo. Uma medida adicional foi obtida no braço com o maior valor. Se houvesse diferença maior que 10% entre as medidas, uma terceira medida era realizada. Os resultados das pressões sistólica e diastólica foram expressos em médias, em mmHg e classificados segundo Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial 2020 (BARROSO et al., 2021).

4.12 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA

4.12.1 Obtenção de Sangue e Lipoproteínas

A obtenção das amostras de sangue foi realizada na segunda visita. Os seguintes procedimentos para coleta de sangue foram explicados aos participantes: jejum de 12 horas e nenhum consumo de bebida alcoólica nas 72 horas anteriores à coleta, nenhuma atividade física intensa antes e no dia da coleta de sangue. A visita para coleta de sangue, ocorreu aproximadamente 48 dias após a primeira visita e foi conduzida por enfermeiras treinadas que realizaram a coleta de amostra de sangue venoso (~ 30 mL) usando tubos *Vacutainer*.

As amostras de sangue foram coletadas após 12 a 14 h de jejum e enviadas ao Laboratório de Genômica Nutricional e Inflamação da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, em caixas de isopor contendo gelo reciclável. Nove alíquotas, por participante, foram encaminhadas imediatamente ao laboratório para análises, dentre elas CT, LDL-c, HDL-c, TG. Aproximadamente 25 alíquotas foram armazenadas de acordo com os requisitos para cada dosagem a -20°C ou -70°C. As amostras para análises das subfrações lipoproteicas foram armazenadas a -70°C **(Figura 5)**.

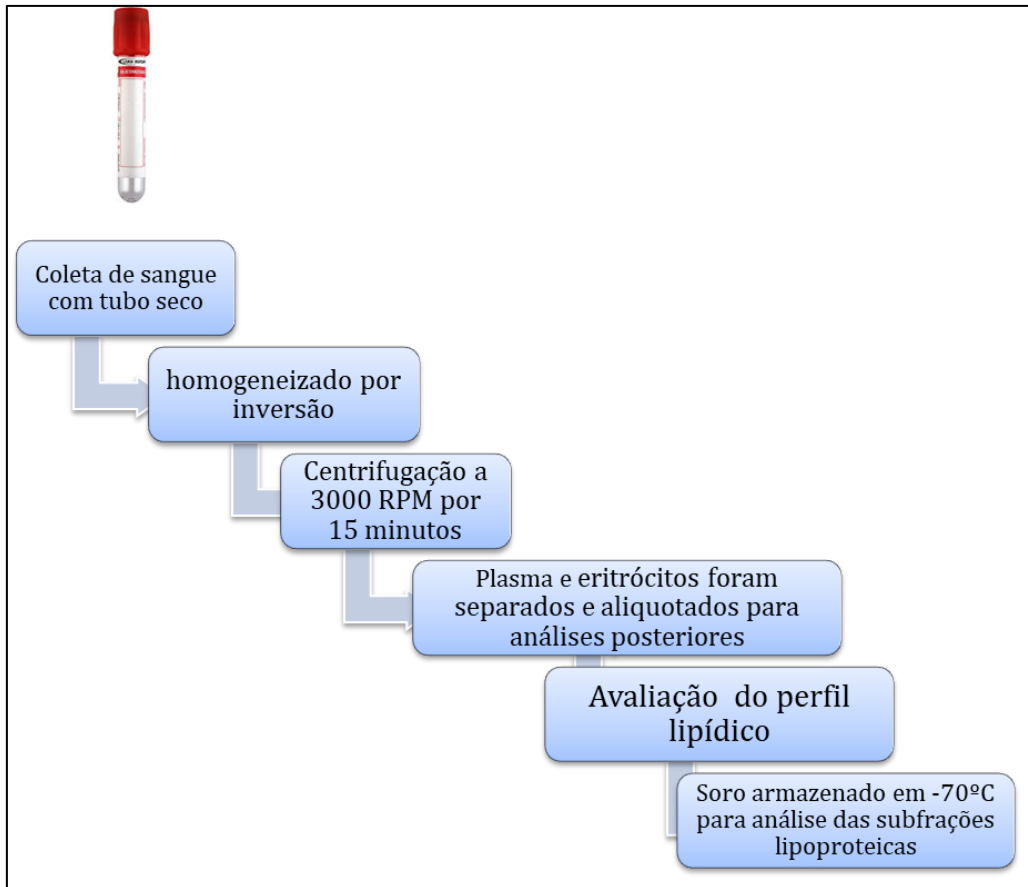


Figura 5. Obtenção e armazenamento das amostras de sangue.

A partir do soro das amostras foram realizadas as análises de CT pelo método de *Trinder reaction cholesterol oxidase* (Cobas; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, BW, Germany), LDL-c pelo método de *Homogeneous enzymatic colorimetric assay* (Cobas; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, BW, Germany), HDL-c pelo método de *Homogeneous enzymatic colorimetric assay* (Cobas; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, BW, Germany), TG pelo método *Enzymatic colorimetric assay* (glicerol fosfatase peroxidase) (Cobas; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, BW, Germany). Os valores séricos de VLDL foram calculados dividindo-se os valores de triglicerídeos por cinco. Os valores de Colesterol não HDL foram determinados a partir da diferença entre os valores de CT e HDL-c.

4.12.2 Quantificação das Subfrações de LDL e HDL

As subfrações de LDL e HDL foram determinadas pelo sistema Lipoprint® System (Quantimetrix Corporation®). Para a preparação das amostras foi pipetado 25 µl de plasma e 200 µl para análises de LDL ou 300 µl para análises de HDL de gel contendo corante lipofílico. Após homogeneização (7x) a amostra aplicada ao gel de poliacrilamida passou pelo processo de fotopolimerização (30 min), seguida de corrida em tampão de eletroforese. As bandas mostraram a quantidade relativa de partículas lipoproteicas por amostra, seguindo ordem decrescente de tamanho de partículas. O kit de LDL e subfrações consiste de 1 banda de VLDL, as subfrações de LDL 1 e 2 correspondem ao Fenótipo A (partículas maiores e menos densas ou LDL grande). As sub frações de LDL 3 a 7 correspondem ao Fenótipo B (partículas menores e mais densas ou LDL pequenas). As subfrações designadas como fenótipo A foram $\geq 26,51$ nm, enquanto o Fenótipo B foram $\leq 26,5$ nm. A área relativa de cada subfração LDL foi normalizada pela concentração de CT da amostra. Desse modo, os resultados foram expressos em tamanho (nm), percentual de subfrações e concentração de colesterol em cada subfração.

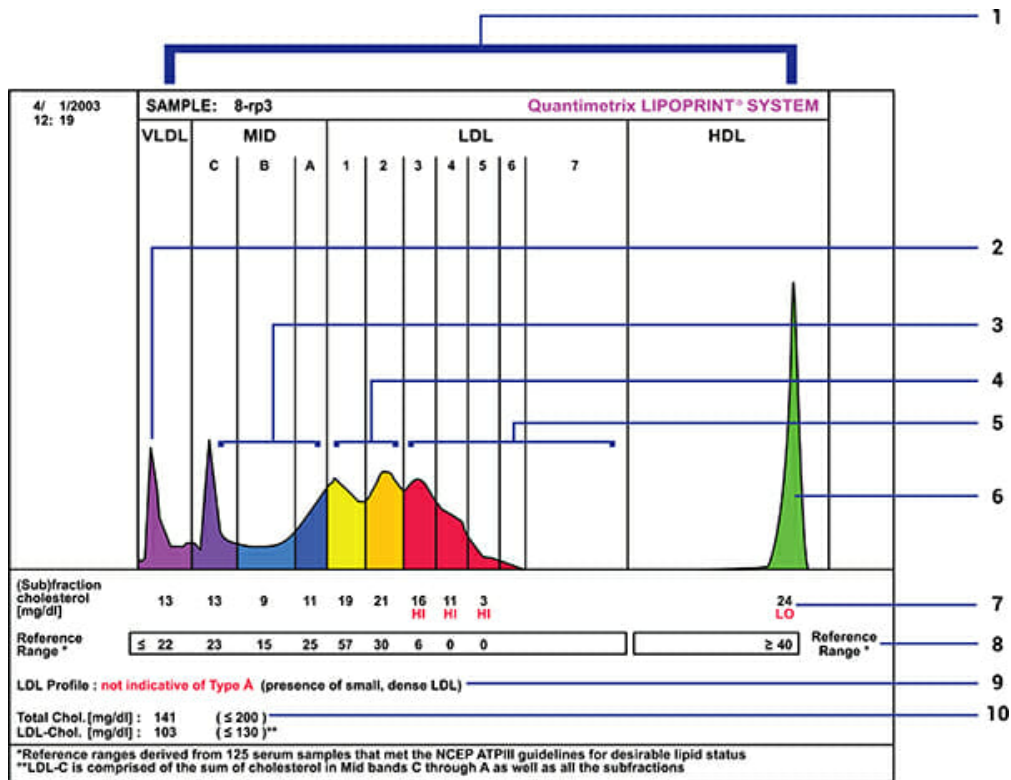


Figura 6. Cromatograma das subfrações de LDL, segundo método Lipoprint®.

O kit de HDL identificou 1 banda de VLDL + LDL e 10 subfrações de HDL, sendo as bandas 1 a 3 consideradas as partículas grandes (HDL grande), as bandas 4 a 7 classificadas como intermediárias (HDL intermediária) e as bandas 8 a 10 consideradas como partículas pequenas (HDL pequena). A área relativa para cada subfração de HDL foi normalizada pela concentração de HDL-c em cada amostra.

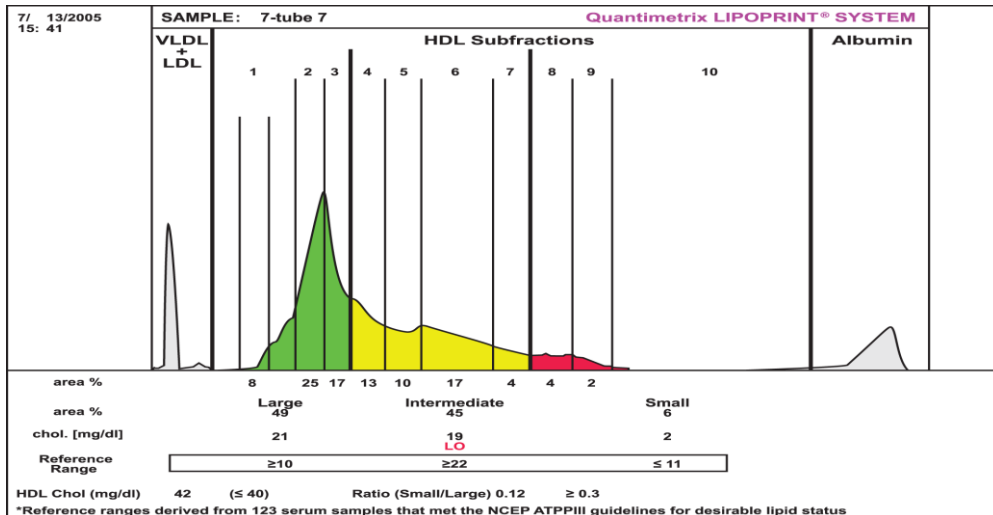


Figura 7. Cromatograma das subfrações de HDL, segundo método Lipoprint®.

4.13 ESTIMATIVA DE RISCO CARDIOVASCULAR

4.13.1 Estimativa de Risco Cardiovascular, segundo Escore de Framingham

Foram considerados indivíduos de 30 a 74 anos, segundo faixa etária usada na estratificação do Escore de Risco de Framingham (ERF). Após o cálculo de acordo com a pontuação atribuída para cada estratificação, os indivíduos foram classificados em: risco cardiovascular baixo, intermediário e alto.

Para classificação do risco cardiovascular, foram utilizados os componentes propostos pelo ERF (**Anexo 8.1**), que calcula o risco absoluto de eventos coronarianos em 10 anos, segundo sexo. Foram atribuídos pontos para idade, pressão arterial sistólica, CT, HDL-c e estado de tabagismo e diabetes e uso de medicamentos. Foram adotados os critérios revisados, propostos por D'Agostino et al. (2008) para homens e Mosca e Benjamin (2011) para mulheres. A escolha do ERF segue as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia, uma vez

que em suas duas últimas Diretrizes de Dislipidemias (XAVIER et al., 2013; FALUDI et al., 2017) essa equação preditiva foi adotada. Desse modo, essa recomendação tem fundamentando o desenho de diversos estudos brasileiros que têm sistematicamente utilizado o ERF para estimar o risco cardiovascular com tamanhos amostrais bastante distintos em indivíduos com diferentes perfis clínicos e desfechos cardiovasculares.

4.13.2 Estimativa de Risco Cardiovascular, segundo Escore de Funcionalidade da HDL

Foram considerados Indivíduos de 30 a 74 anos, segundo faixa etária usada na estratificação do Escore de Funcionalidade da HDL (EFH). Após o cálculo de acordo com a pontuação atribuída para cada estratificação, os indivíduos foram classificados em: risco cardiovascular baixo, intermediário e alto.

Para classificação do risco cardiovascular, foram utilizados os componentes propostos pelo EFH (**Anexo 8.2**).

O Escore de Funcionalidade da HDL-Risco Cardiovascular (EFH) foi desenvolvido e validado para estimar o risco cardiovascular em duas etapas. A primeira etapa com a população do estudo Cardionutri (ALDIN et al., 2017) e a segunda etapa com a população do estudo ELSA (AQUINO et al., 2012).

O EFH utilizou como parâmetro para pontuação, a HDL grande (mg/dL), idade, sexo, uso ou não de medicamentos (FREITAS, 2015). A escolha da equação de funcionalidade da HDL para predição do RCV, foi feita a partir das variáveis necessárias e disponíveis para a realização do escore de risco cardiovascular. Além disso, o EFH enriquece as análises de RCV a partir de critérios da qualidade e funcionalidade da HDL. O EFH foi desenvolvido e validado para a população brasileira (FREITAS et al., 2015).

4.14 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Todas as análises foram apresentadas sob a forma de tabelas e gráficos. Para as variáveis qualitativas, foi utilizado teste qui-quadrado (χ^2) e apresentamos os resultados em valor absoluto, seguido da sua respectiva porcentagem. Para a determinação dos testes utilizados, foi considerado o tipo de distribuição dessas variáveis (teste *Kolmogorov-Smirnov*; $p>0,05$). Foram realizados testes t-Student e utilização de testes não paramétricos *Wilcoxon*.

Foram realizados modelos de regressão linear uni e multivariados Stepwise, assim como ajustes em função de possíveis confundidores (sexo, idade, IMC, menopausa, etnia).

Todos os testes estatísticos foram realizados com o auxílio do programa SPSS 16 (SPSS Inc., 2007). O valor de significância considerado foi de $p<0,05$.

4.15 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi submetido e aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública (COEP/FSP) por meio do cadastro na Plataforma Brasil (**Anexo 8.3**).

4.16 ASPECTOS FINANCEIROS

Este estudo teve como suporte financeiro o projeto temático FAPESP (Proc. No 2017/05125-7), sob a responsabilidade da Profa. Dra. Regina Fisberg, vinculada ao Departamento de Nutrição – FSP/USP.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA E CLÍNICA DA AMOSTRA TOTAL

De acordo com a **Tabela 1**, os indivíduos participantes do ISA – CAPITAL, 2015, foram distribuídos de forma semelhante quanto ao sexo e a faixa etária, ressaltando que 18% das mulheres encontravam-se na menopausa. A maioria da população entrevistada referiu nunca ter consumido bebida alcoólica e nunca ter feito uso de tabaco (65,15% e 70,81%, respectivamente). Após aplicação de questionário, observou-se que a maioria da amostra cumpria a meta para atividade física global. Em relação às doenças auto relatadas, a dislipidemia apresentou maior frequência, seguida de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus (61,5%, 32,63% e 14,43%, respectivamente). As DCVs prévias, incluindo infarto e AVE, representaram 26,83% da amostra. Quanto ao uso regular de medicamentos hipolipemiantes, dos 61,5% indivíduos que auto referiram DLP, apenas 7,39% faziam uso dessa medicação. Entre as mulheres 9,40% auto relataram uso de anticoncepcionais.

Tabela 1. Caracterização demográfica e clínica dos indivíduos participantes do ISA – CAPITAL, 2015.

Variáveis	(n)	(%)	<i>p</i>
Sexo (n=901)			0,894
Masculino	446	49,50	
Feminino	455	50,50	
Feminino ≥ 40 anos	241	26,75	
Menopausa	162	17,98	
Idade (anos) (n=901)			0,762
12 a 19	291	32,30	
20 a 59	302	33,52	
≥ 60 anos	308	34,18	
Etnia (n=849)			0,526
Branca	447	49,61	
Parda+Negra	387	42,95	
Tabaco (n=885)			<0,001
Sim	100	11,10	
Nunca	638	70,81	
Ex tabagista	147	16,32	
Álcool (n=893)			<0,001
Sim	201	22,31	
Nunca	587	65,15	
Ex etilista	105	11,65	
AF Global * (n=881)			<0,001
Cumprir	604	67,04	
Não cumprir	277	30,74	
Doenças auto relatadas (n=901)			0,011
DM	130	14,43	
HAS	294	32,63	
Pré HAS	252	27,97	
DLP	551	61,15	
DCV prévia	73	26,83	
Medicações auto relatadas (n=826)			
DLP	61	7,39	
Anticoncepcional	14	9,40	

Resultados apresentados em tamanho da amostra (n), seguido do respectivo percentual (%). DM, Diabetes Mellitus; HAS, Hipertensão Arterial Sistêmica; DLP, Dislipidemia; DCV, Doença cardiovascular; AF, Atividade Física. *Atividade Física Global segundo OMS. Valores apresentados em número absoluto (n) e percentual (%). Comparação entre os grupos realizada por meio de teste t-Student. Valor de significância $p < 0,05$.

A **Tabela 2**, demonstra o estado nutricional (calculado a partir do IMC) dos indivíduos participantes do ISA – CAPITAL, 2015. Observou-se que 65,6% dos adolescentes, 36,8% dos adultos e 36,7% dos idosos encontravam-se eutróficos. Ao

agrupar os indivíduos com sobrepeso e obesidade, observamos que 29,5% dos adolescentes tinham excesso de peso, enquanto 59% dos adultos e 44,8% dos idosos encontravam-se com excesso de peso. Nas três faixas etárias apresentadas, o sexo feminino foi o que apresentou maior frequência de obesidade.

Tabela 2. Estado nutricional dos indivíduos participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo sexo e faixa etária.

	Total		Feminino		Masculino		<i>p</i>
	(n=291)	(%)	(n= 150)	(%)	(n= 141)	(%)	
Adolescentes							
Magreza severa	01	0,3	-----	-----	01	0,7	-----
Magreza	08	2,7	01	0,7	07	5,0	0,001
Eutrofia	191	65,6	94	62,7	97	68,8	0,256
Sobrepeso	49	16,8	29	19,3	20	14,2	0,284
Obesidade	37	12,7	24	16,0	13	9,2	0,011
Adultos	(n= 302)		(n=149)		(n=153)		
Baixo peso	10	3,3	04	2,7	06	3,9	0,347
Eutrofia	111	36,8	47	31,5	64	41,8	0,020
Sobrepeso	105	34,8	55	36,9	50	32,7	0,375
Obesidade	73	24,2	43	28,9	30	19,6	0,035
Idosos	(n=308)		(n=156)		(n= 152)		
Baixo peso	55	17,9	25	16,0	30	19,7	0,431
Eutrofia	113	36,7	50	32,1	63	41,4	0,047
Sobrepeso	47	15,3	19	12,2	28	18,4	0,051
Obesidade	91	29,5	62	39,7	29	19,1	<0,001

Valores apresentados em número absoluto (n) e percentual (%). Comparação entre os grupos realizada por meio de teste t-Student. Valor de significância $p < 0,05$.

5.2 CAPÍTULO 1. PERFIL DAS LIPOPROTEINAS E SUBFRAÇÕES LIPOPROTEICAS EM ADOLESCENTES.

De acordo com a **Tabela 3**, os adolescentes do sexo feminino tiveram maior IMC ($p < 0,001$) e CC ($p = 0,041$) que os adolescentes do sexo masculino. Esse perfil se associou a concentrações mais elevadas de triglicerídeos ($p = 0,044$), embora a glicemia ($p < 0,001$) e a pressão arterial sistólica ($p < 0,001$) tenham sido inferiores no sexo feminino.

Tabela 3. Parâmetros clínicos, antropométricos e perfil lipídico clássico de indivíduos adolescentes participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo sexo.

	total (272)	Masculino (130)	Feminino (142)	<i>p</i>
Idade (anos)	15,2 (2,2)	15,3 (2,2)	15,1 (2,2)	0,438
IMC (Kg/m ²)	22,0 (6,3)	20,5 (4,0)	23,3 (7,6)	<0,001
CC (cm)	77,2 (13,7)	75,2 (11,5)	79,1 (15,3)	0,041
Glicose (mg/dL)	89,9 (7,3)	91,6 (7,2)	88,3 (7,1)	<0,001
PAS (mmHg)	114,5 (11,3)	117,1 (11,6)	112,1 (10,5)	<0,001
PAD (mmHg)	68,9 (8,9)	68,5 (9,7)	69,2 (8,1)	0,478
TG (mg/dL)	86,4 (42,4)	83,4 (45,6)	89,1 (39,1)	0,044
CT (mg/dL)	143,9 (29,8)	140,7 (27,8)	146,7 (31,3)	0,257
LDL-c (mg/dL)	81,9 (25,3)	79,9 (22,5)	83,7 (27,6)	0,501
HDL-c (mg/dL)	44,5 (11,4)	44,1 (10,4)	44,8 (12,3)	0,632

IMC, Índice Massa Corpórea; CC, Circunferência de Cintura; PAS, Pressão Arterial Sistêmica; PAD, Pressão Arterial Diastólica; TG, Triglicérides; CT, Colesterol Total; LDL, Lipoproteína de baixa densidade; HDL, Lipoproteína de alta densidade. Valores apresentados em Média e Desvio Padrão. Comparação entre os grupos realizada por meio do teste t-Student para variáveis paramétricas e Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Valor de significância $p < 0,05$ sexo masculino vs sexo feminino.

Quando avaliamos a distribuições das subfrações de LDL entre os adolescentes, observamos que o sexo feminino apresentou maior percentual de LDL2 ($p=0,047$), impactando diretamente no maior conteúdo de LDL grande (sexo feminino = 17,8% vs sexo masculino = 13,5%; $p<0,001$). As adolescentes apresentaram em média 50% menos subfrações de LDL pequenas que o sexo masculino ($p=0,002$). Após o ajuste pelo conteúdo de colesterol total, observamos uma mudança significativa no perfil, onde as subfrações IDL-B ($p=0,015$), IDL-C ($p<0,001$) foram superiores no sexo feminino (**Tabela 4**).

Tabela 4. Subfrações de LDL e suas razões de indivíduos adolescentes participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo sexo.

	total (272)	Masculino (130)	Feminino (142)	<i>p</i>
VLDL (%)	25,5 (9,4)	25,2 (8,7)	25,8 (9,9)	0,340
IDL-C (%)	9,2 (5,6)	8,8 (5,9)	9,5 (5,4)	0,510
IDL-B (%)	13,2 (6,3)	11,9 (5,8)	14,4 (6,5)	0,086
IDL-A (%)	9,9 (4,3)	9,7 (4,1)	10,1 (4,5)	0,370
LDL-1 (%)	10,3 (4,4)	10,7 (4,2)	10,0 (4,7)	0,122
LDL-2 (%)	5,4 (3,7)	5,12 (3,6)	5,7 (3,9)	0,047
LDL-3 (%)	1,7 (2,1)	1,6 (1,7)	1,8 (2,5)	0,155
LDL-4 (%)	0,5 (1,2)	0,6 (1,2)	0,5 (1,3)	0,374
LDL-5 (%)	0,2 (0,8)	0,2 (0,9)	0,2 (0,7)	0,558
LDL-6 (%)	0,1 (0,5)	0,1 (0,6)	0,1 (0,3)	0,248
LDL-7 (%)	0,1 (0,8)	0,1 (1,1)	0,1 (0,3)	0,911
LDL grande (%)	15,7 (6,7)	13,5 (6,9)	17,8 (5,8)	<0,001
LDL pequena (%)	2,6 (4,5)	3,4 (5,7)	1,7 (2,5)	0,002
Razão LDL (%)	6,1 (4,8)	4,6 (3,9)	10,5 (6,2)	0,524
VLDL (mg/dL)	37,0 (16,4)	35,6 (14,7)	38,3 (17,8)	0,147
IDL-C (mg/dL)	13,0 (7,8)	12,2 (8,3)	13,7 (7,3)	0,015
IDL-B (mg/dL)	18,9 (9,5)	16,6 (8,2)	21,0 (10,1)	<0,001
IDL-A (mg/dL)	14,4 (6,9)	13,8 (6,2)	15,0 (7,5)	0,307
LDL-1 (mg/dL)	15,0 (7,5)	15,2 (7,0)	14,9 (7,9)	0,369
LDL-2 (mg/dL)	7,8 (5,6)	8,1 (5,5)	7,6 (5,7)	0,165
LDL-3 (mg/dL)	2,4 (3,1)	2,3 (2,5)	2,6 (3,6)	0,224
LDL-4 (mg/dL)	0,7 (1,7)	0,7 (1,6)	0,8 (1,7)	0,429
LDL-5 (mg/dL)	0,3 (1,1)	0,3 (1,1)	0,3 (1,0)	0,536
LDL-6 (mg/dL)	0,1 (0,8)	0,2 (1,0)	0,1 (0,5)	0,256
LDL-7 (mg/dL)	0,1 (1,4)	0,2 (2,0)	0,1 (0,4)	0,918
Tamanho LDL (nm)	268,3 (6,4)	267,8 (6,9)	268,7 (5,9)	0,084
LDL grande (mg/dL)	22,9 (11,4)	23,3 (10,4)	22,5 (12,3)	0,255
LDL pequena (mg/dL)	3,7 (6,8)	3,6 (7,1)	3,7 (6,6)	0,179
Razão LDL (mg/dL)	6,2 (5,7)	6,5 (5,4)	6,1 (5,0)	0,668

LDL, Lipoproteína de baixa densidade; Razão de LDL, LDL grande/LDL pequena. Valores apresentados em Média e Desvio Padrão. Comparação entre os grupos realizada por meio do teste t-Student para variáveis paramétricas e Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Valor de significância $p < 0,05$ sexo masculino vs sexo feminino.

Na avaliação das subfrações de HDL foi verificado que o percentual de HDL-2 foi menor no sexo feminino ($p=0,017$), impactando diretamente na menor razão entre HDL grande e HDL pequena ($p=0,047$) neste mesmo grupo (**Tabela 5**).

Tabela 5. Subfrações de HDL e suas razões de indivíduos adolescentes participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo sexo.

	total (272)	Masculino (130)	Feminino (142)	<i>p</i>
HDL-1 (%)	21,5 (6,1)	21,5 (6,1)	21,6 (6,1)	0,890
HDL-2 (%)	8,4 (2,8)	8,9 (3,3)	7,9 (2,2)	0,017
HDL-3 (%)	6,6 (2,4)	6,7 (2,5)	6,5 (2,3)	0,364
HDL-4 (%)	9,0 (3,6)	8,9 (3,7)	9,0 (3,5)	0,321
HDL-5 (%)	8,5 (3,3)	8,4 (3,4)	8,6 (3,2)	0,522
HDL-6 (%)	14,6 (5,8)	14,5 (5,8)	14,8 (5,7)	0,712
HDL-7 (%)	6,5 (3,5)	6,3 (3,5)	6,6 (3,5)	0,340
HDL-8 (%)	7,2 (2,9)	7,0 (2,7)	7,4 (3,1)	0,510
HDL-9 (%)	6,2 (3,0)	5,8 (2,8)	6,6 (3,2)	0,086
HDL-10 (%)	11,4 (9,3)	11,9 (8,9)	10,9 (9,6)	0,418
HDL grande (%)	36,5 (7,7)	37,1 (7,7)	36,1 (7,7)	0,370
HDL intermediária (%)	38,6 (8,6)	38,1 (8,5)	38,9 (8,6)	0,392
HDL pequena (%)	24,8 (9,1)	24,7 (9,1)	24,9 (9,1)	0,945
razão HDL (%)	1,8 (1,0)	1,9 (0,9)	1,7 (1,1)	0,047
HDL-1 (mg/dL)	9,4 (3,2)	9,4 (3,1)	9,5 (3,3)	0,622
HDL-2 (mg/dL)	3,7 (1,5)	3,8 (1,5)	3,6 (1,4)	0,208
HDL-3 (mg/dL)	3,0 (1,3)	3,0 (1,2)	3,0 (1,3)	0,696
HDL-4 (mg/dL)	4,0 (1,8)	3,9 (1,8)	4,0 (1,8)	0,813
HDL-5 (mg/dL)	3,8 (1,8)	3,7 (1,8)	3,9 (1,9)	0,606
HDL-6 (mg/dL)	6,7 (3,4)	6,6 (3,3)	6,7 (3,5)	0,810
HDL-7 (mg/dL)	3,0 (2,0)	2,8 (1,8)	3,1 (2,1)	0,357
HDL-8 (mg/dL)	3,3 (1,8)	3,1 (1,5)	3,5 (2,0)	0,404
HDL-9 (mg/dL)	2,9 (1,9)	2,7 (1,7)	3,1 (2,1)	0,127
HDL-10 (mg/dL)	4,9 (4,4)	5,2 (4,3)	4,6 (4,5)	0,190
HDL grande (mg/dL)	16,1 (4,7)	16,2 (4,4)	16,0 (5,0)	0,737
HDL intermediária (mg/dL)	17,4 (6,4)	17,0 (5,9)	17,7 (6,9)	0,558
HDL pequena (mg/dL)	11,1 (5,3)	11,0 (5,2)	11,2 (5,5)	0,942
razão HDL (mg/dL)	1,8 (1,0)	1,8 (1,0)	1,7 (0,9)	0,859

HDL, Lipoproteína de alta densidade. Razão de HDL, HDL grande/HDL pequena. Valores apresentados em Média e Desvio Padrão. Comparação entre os grupos realizada por meio do teste t-Student para variáveis paramétricas e Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Valor de significância $p < 0,05$ sexo masculino vs sexo feminino.

Considerando que o IMC e a CC foram diferentes entre os adolescentes, decidimos avaliar se as diferenças entre os sexos estavam associadas ao excesso de peso (sobrepeso e obesidade). De acordo com o **Gráfico 1**, a LDL grande, independente do excesso de peso, foi maior no sexo feminino, quando comparada ao sexo masculino. Esse perfil se manteve na LDL pequena, mas quando avaliamos a razão entre LDL grande e LDL pequena, observamos que os adolescentes com excesso de peso apresentaram maior razão que aqueles sem excesso de peso, enquanto o sexo feminino sem excesso de peso teve maior razão.

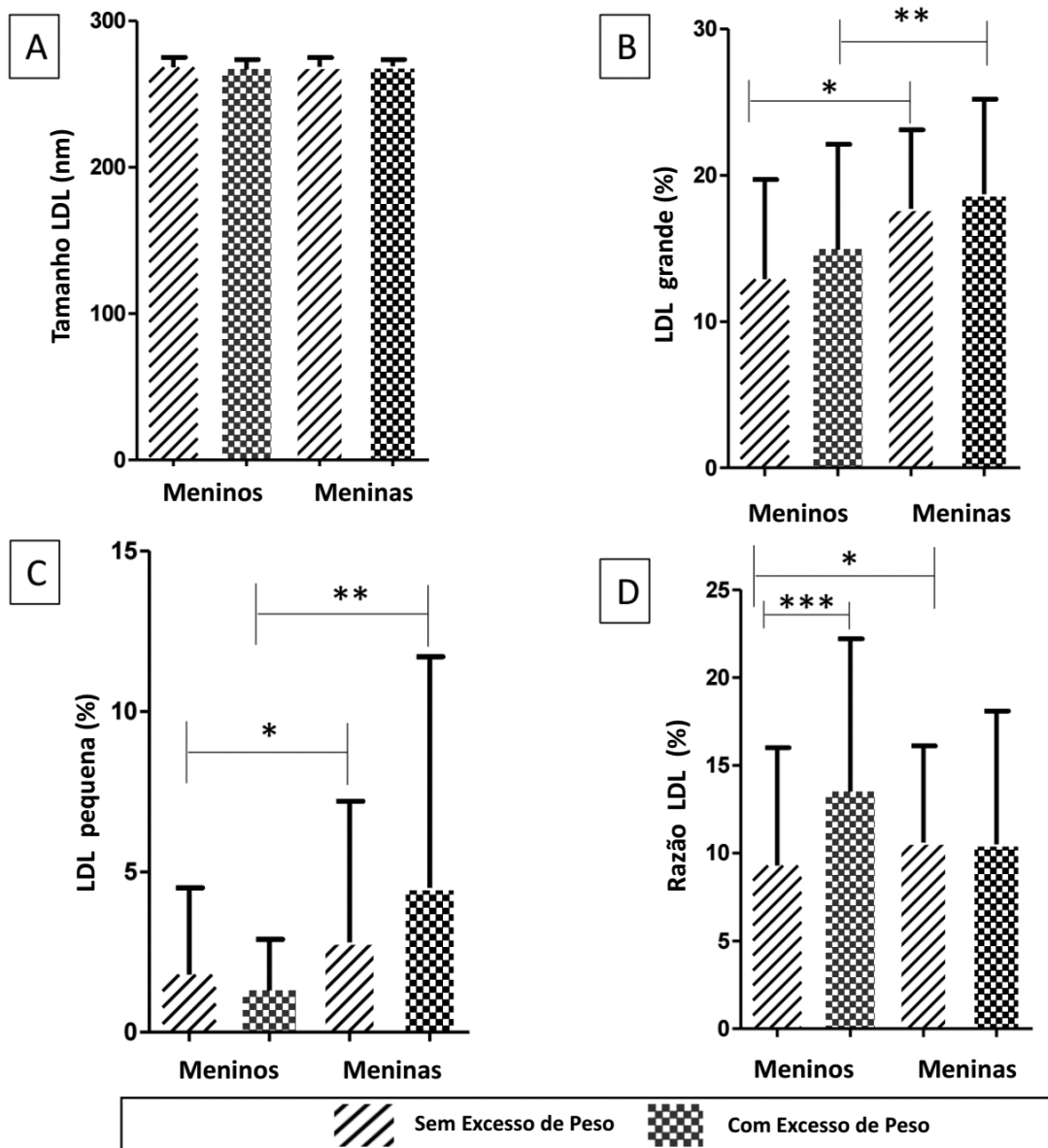


Gráfico 1. Comparação entre sexo e grupo de adolescentes sem excesso de peso ou com excesso de peso entre os grupos. Tamanho de LDL (nm) [A], LDL grande (%) [B], LDL pequeno (%) [C], Razão de LDL (%) [D]. Os dados foram apresentados como média (desvio padrão) e analisados pelo teste U de Mann-Whitney. LDL, lipoproteína de baixa densidade; Razão LDL, LDL grande/LDL pequena. (*) = $p < 0,05$ comparação entre meninos sem excesso de peso e meninas sem excesso de peso. (**) = $p < 0,05$ comparação entre meninos com excesso de peso e meninas com excesso de peso. (***) = $p < 0,05$ comparação entre meninos sem sobrepeso e meninos com sobrepeso. Não houve diferença significativa entre os grupos sem excesso de peso e com sobrepeso nas meninas.

Em relação às subfrações de HDL, não houve diferença entre ou intersexos quando comparados pelos grupos com ou sem excesso de peso (**Gráfico 2**).

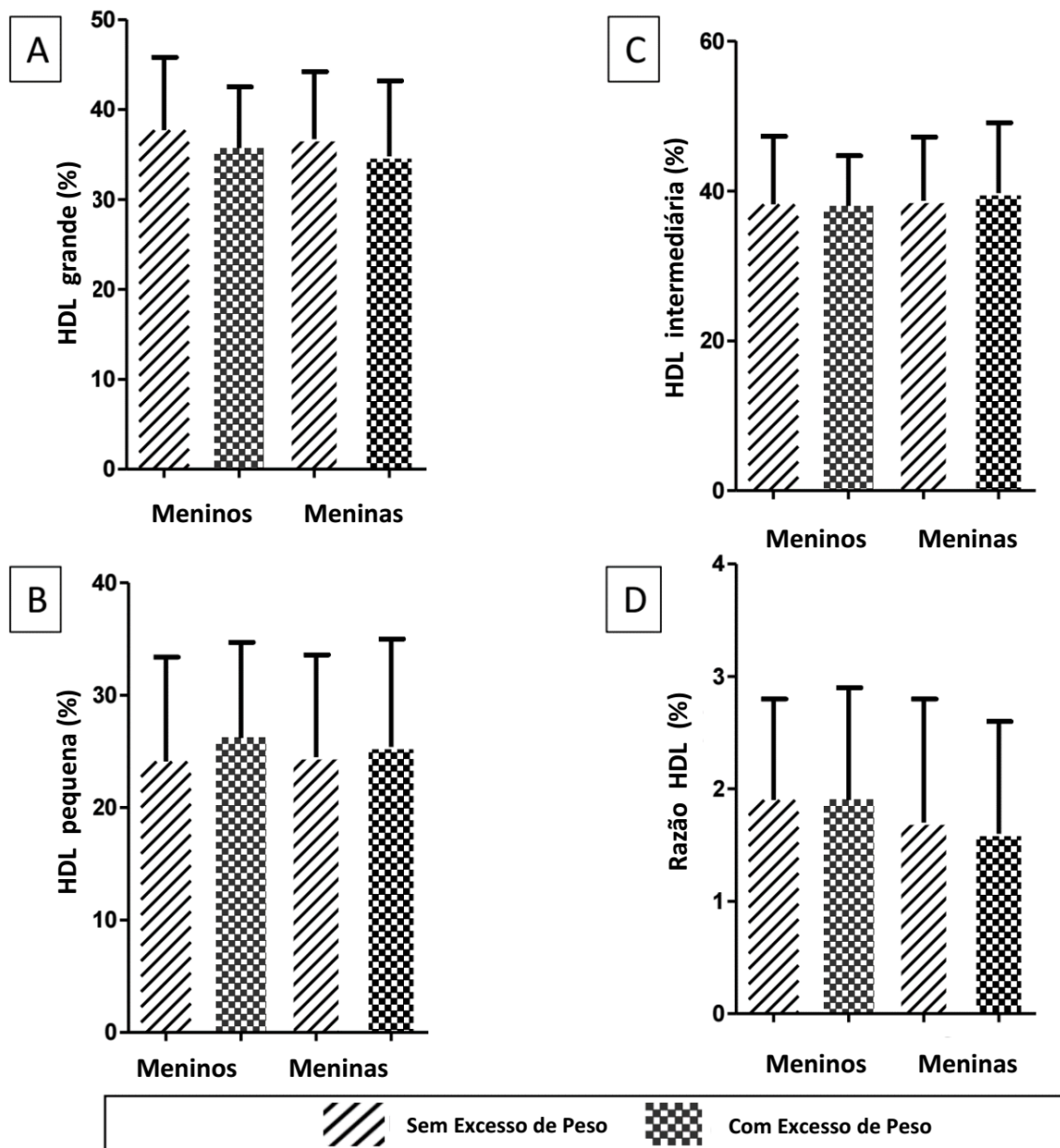


Gráfico 2. Comparação entre sexo e grupo de adolescentes sem excesso de peso e com excesso de peso. HDL large (%) [A], HDL intermediate (%) [C], HDL small (%) [B], HDL ratio (%) [D]. Os dados são apresentados em média (desvio padrão) e analisados pelo teste U de Mann-Whitney. HDL, Lipoproteína de alta densidade; razão HDL, HDL grande/HDL pequena. Não houveram diferenças significativas entre os grupos sem excesso de peso e com excesso de peso no mesmo sexo.

As meninas apresentaram concentração média de TG (89,1 mg/dL) muito próximo ao limite preconizado como aceitável (90 mg/dL) para a idade (SBP, 2020). Os resultados mostraram que as adolescentes independentemente do aumento do IMC e CC e das concentrações mais elevadas de TG, apresentaram melhor perfil de

subfrações de LDL (LDL grande% 17,8; LDL pequena% 1,7) do que os adolescentes (LDL grande% 13,5; LDL pequena% 3,4) com significância $p < 0,001$ e $p = 0,002$, respectivamente (**Tabela 4**).

Semelhante aos nossos resultados, Bauman et al., (2020) identificaram hipertrigliceridemia em 15,7% dos adolescentes, seguida de hipercolesterolemia (26,8%) e HDL-c baixo (40,8%). Além disso, outros estudos realizados no Brasil descreveram alta prevalência de dislipidemia (24,2% - 71,4%) entre adolescentes (GARCEZ et al. 2014), embora a variabilidade entre os estudos seja algo importante a ser considerada. No presente estudo, foi observado um maior IMC, adiposidade visceral (CC) e hipertrigliceridemia nas meninas do que nos meninos. A deposição elevada de gordura na adiposidade visceral promove estímulo positivo à resposta inflamatória e ao estresse oxidativo, ambos eventos essenciais para o início do processo aterosclerótico (KONTUSH, 2015). Embora a aterosclerose e seus resultados clínicos tendam a ocorrer mais tarde ao longo da vida, há consenso de que ela se desenvolve desde a primeira infância e adolescência. No entanto, grande parte das evidências sobre DLP em adolescentes baseia-se na análise de dados de adultos. Portanto, é importante identificar a sensibilidade dos marcadores lipídicos e sua capacidade de prever risco cardiovascular em adolescentes.

Com exceção da hipertrigliceridemia associada ao sexo, nos observamos aspectos qualitativos das subfrações LDL e HDL não identificados pela avaliação do perfil lipídico clássico. Em conjunto, esses resultados sinalizam para um perfil cardioprotetor entre meninas, caracterizado pelo conteúdo elevado de LDL grande e razão de LDL grande/pequena. Estudos sobre risco cardiovascular, fornecem evidências de que partículas pequenas e densas de LDL têm maior potencial aterogênico devido à maior migração para a íntima arterial, maior retenção no espaço subendotelial por meio da ligação aos proteoglicanos e maior suscetibilidade oxidativa (LUC et al., 2019). Durante a adolescência, tanto meninas quanto meninos experimentam mudanças profundas no metabolismo lipídico dependente de hormônios sexuais (RIZZO et al., 2009). Considerando que 100% das meninas deste estudo estavam na fase puberal, os hormônios sexuais podem, pelo menos em parte, explicar o perfil mais cardioprotetor observado neste grupo. O estrógeno promove estímulo positivo à síntese de Apo A1 e expressão de receptores de LDL (REINEHR et al., 2006). Apesar disso, não evidenciamos diferenças na HDL-C em função do sexo e da presença de excesso de peso. Esse perfil reforça a importância da avaliação

qualitativa das subfrações da HDL como estratégia adicional no monitoramento do risco cardiovascular de adolescentes. Além disso, recentemente, Choi et al., (2022) verificaram que as meninas apresentavam tamanho de LDL maior que os meninos ($27,1 \pm 0,7$ vs $26,6 \pm 0,8$, $p=0,0012$). Entretanto, o tamanho desta lipoproteína não foi relacionado com a concentração de estrógeno, mas foi observada associação negativa entre o índice de andrógenos livres e o tamanho da LDL em meninos ($r=-0,273$, $p=0,026$). Outro estudo identificou a relação entre LDL pequena e risco de DCV (MUSUNURU et al., 2009).

Estes resultados expandem as informações tradicionais fornecidas pelo perfil lipídico clássico, permitindo identificar detalhes qualitativos adicionais sobre as subfrações de LDL e destacando a ocorrência de menor risco aterogênico em meninas, independentemente da CC e da hipertrigliceridemia. Além disso, foram encontradas maiores razões de LDL em meninas sem excesso de peso em comparação aos meninos.

Apesar do perfil cardioprotetor das subfrações de LDL a favor das adolescentes, os meninos apresentaram razão de HDL mais elevada, diretamente ligada a valores aumentados de HDL-2. Está bem estabelecido o papel do HDL-cna diminuição do risco cardiovascular; porém, nos últimos anos, novas evidências têm mostrado aspectos de funcionalidade da HDL (antiplaquetários, anti-inflamatórios, antioxidantes e transporte de microRNA), ampliando o tradicional papel cardioprotetor do HDL-c (KONTUSH et al., 2015). Apesar disso, o transporte reverso do colesterol continua sendo o mecanismo antiaterogênico atribuível à HDL mais bem estudado. Durante o transporte reverso do colesterol, as partículas de HDL captam o colesterol livre dos tecidos periféricos, como células endoteliais e adipócitos e o transferem para o fígado, estimulando a excreção do colesterol por meio da síntese de ácidos biliares (JULVE et al., 2011).

Em 2017, Christensen et al. descreveram um perfil lipídico abrangente de crianças com ($n=47$) e sem ($n=57$) hipercolesterolemia familiar (HF). Embora crianças com HF tenham apresentado lipoproteínas aterogênicas aumentadas (LDL-4, 5, 6 e 7), observou-se também um perfil desfavorável das subfrações de HDL, indicando comprometimento do transporte reverso do colesterol.

Embora os resultados de estudos globais tenham constatado que as DLP ocorrem em mais de 70% das crianças e adolescentes (BURLUTSKAYA et al., 2021), destacando a necessidade de diagnóstico precoce e o manejo das DLP nas primeiras

fases da vida, a análise das subfrações de lipoproteínas permanece limitada a um pequeno número de estudos.

O presente estudo contribui para as evidências sobre associações entre sexo, estado nutricional e subfrações de HDL e LDL em adolescentes brasileiros.

5.3 CAPÍTULO 2. PERFIL DAS LIPOPROTEINAS E SUBFRAÇÕES LIPOPROTEICAS EM ADULTOS

A **Tabela 6**, mostra que as mulheres tiveram um IMC ($p=0,007$) superior aos homens, embora as concentrações de triglicerídeos ($p=0,002$) e a pressão arterial sistólica ($p=0,002$) tenham sido menores. O perfil lipídico mais cardioprotetor observado no sexo feminino foi reforçado pela maior concentração de HDL-C ($p=0,003$) observado entre as mulheres que nos homens. Em relação ao Risco Cardiovascular, segundo Escore de Framingham (EFH-RCV), os homens apresentaram maior risco intermediário ($p=0,029$) e alto ($p=0,025$). Em relação ao Risco Cardiovascular, segundo Escore da Funcionalidade de HDL (EFH-RCV), os homens apresentaram maior frequência de risco intermediário ($p=0,001$).

Tabela 6. Parâmetros clínicos, antropométricos e perfil lipídico clássico de indivíduos adultos participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo sexo.

	Total (282)	Masculino (142)	Feminino (140)	<i>p</i>
Idade (anos)	41,5 (11,2)	40,9 (11,5)	42,1 (10,90)	0,466
IMC (Kg/m ²)	26,3 (5,0)	25,5 (4,6)	27,2 (5,3)	0,007
CC (cm)	91,7 (13,6)	92,0 (13,5)	91,4 (13,6)	0,720
Glicose (mg/dL)	103,2 (37,4)	107,1 (46,1)	99,2 (25,1)	0,282
PAS (mmHg)	126,3 (17,1)	129,5 (16,4)	123,1 (17,4)	0,002
PAD (mmHg)	78,3 (11,2)	79,3 (11,6)	77,2 (10,7)	0,182
TG (mg/dL)	131,5 (112,3)	153,7 (146,5)	109,5 (54,1)	0,002
CT (mg/dL)	181,2 (44,6)	179,5 (45,1)	182,9 (44,1)	0,317
LDL-c (mg/dL)	111,7 (38,5)	108,7 (37,6)	114,6 (39,3)	0,188
HDL-c (mg/dL)	44,1 (14,0)	41,9 (13,8)	46,4 (13,9)	0,003
ERF-DCV (n/%)				
Baixo	100 (59,9)	45 (49,5)	55 (72,4)	0,317
Intermediário	47 (28,1)	31 (34,1)	16 (21,1)	0,029
Alto	20 (12,0)	15 (16,5)	5 (6,6)	0,025
EFH-RCV (n/%)				
Baixo	114 (66,7)	54 (58,1)	60 (76,9)	0,574
Intermediário	32 (18,7)	25 (26,9)	7 (9,0)	0,001
Alto	25 (14,6)	14 (15,1)	11 (14,1)	0,549

IMC, Índice Massa Corpórea; CC, Circunferência de Cintura; PAS, Pressão Arterial Sistêmica; PAD, Pressão Arterial Diastólica; TG, Triglicérides; CT, Colesterol Total; LDL, Lipoproteína de baixa densidade; HDL, Lipoproteína de alta densidade. Valores apresentados em Média e Desvio Padrão. Comparação entre os grupos realizada por meio do teste *t*-Student para variáveis paramétricas, Mann-Whitney para variáveis não paramétricas e χ^2 para variáveis qualitativas. Valor de significância $p < 0,05$ sexo masculino vs sexo feminino.

Em relação às subfrações de LDL, a **Tabela 7**, mostra que as mulheres têm maiores percentuais e concentrações de IDL-B ($p=0,013$), IDL-A ($p=0,001$) e razão de LDL ($p=0,023$), assim como menos LDL pequena ($p<0,001$). Isto reforça que, nas mulheres, não apenas o perfil lipídico clássico, mas também as subfrações demonstram perfil mais cardioprotetor.

Tabela 7. Subfrações de LDL e suas razões de indivíduos adultos participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo sexo.

	total (282)	masculino (142)	feminino (140)	<i>p</i>
VLDL (%)	25,3 (9,1)	24,8 (9,3)	25,9 (8,9)	0,556
IDL-C (%)	8,8 (5,0)	9,1 (5,7)	8,4 (4,2)	0,983
IDL-B (%)	11,5 (5,5)	10,6 (4,9)	12,4 (6,0)	0,013
IDL-A (%)	9,1 (3,8)	8,4 (3,7)	9,8 (3,7)	0,001
LDL-1 (%)	10,7 (4,3)	10,5 (4,4)	10,8 (4,4)	0,636
LDL-2 (%)	6,6 (4,0)	7,1 (3,9)	6,0 (4,1)	0,005
LDL-3 (%)	2,3 (2,7)	2,9 (2,9)	1,7 (2,2)	<0,001
LDL-4 (%)	0,9 (1,9)	1,1 (2,1)	0,6 (1,6)	0,002
LDL-5 (%)	0,3 (0,9)	0,3 (1,0)	0,2 (0,9)	0,021
LDL-6 (%)	0,1 (0,7)	0,2 (0,9)	0,1 (0,5)	0,136
LDL-7 (%)	0,2 (2,0)	0,4 (2,5)	0,1 (1,3)	0,255
LDL grande (%)	17,2 (7,2)	17,7 (7,0)	16,8 (7,4)	0,191
LDL pequena (%)	3,8 (6,5)	4,9 (7,4)	2,7 (5,1)	<0,001
Razão LDL (%)	10,3 (7,4)	3,6 (2,9)	6,5 (5,7)	0,023
VLDL (mg/dL)	45,7 (20,0)	44,3 (20,7)	47,1 (19,2)	0,108
IDL-C (mg/dL)	16,0 (9,9)	16,4 (11,1)	15,5 (8,5)	0,606
IDL-B (mg/dL)	20,7 (10,8)	18,8 (9,1)	22,6 (12,0)	0,014
IDL-A (mg/dL)	16,4 (7,8)	15,0 (7,4)	17,9 (8,1)	0,001
LDL-1 (mg/dL)	19,7 (10,0)	19,2 (10,1)	20,1 (9,9)	0,273
LDL-2 (mg/dL)	12,5 (9,4)	13,5 (9,4)	11,5 (9,2)	0,035
LDL-3 (mg/dL)	4,5 (5,6)	5,6 (6,3)	3,3 (4,5)	0,000
LDL-4 (mg/dL)	1,7 (4,2)	2,3 (4,9)	1,1 (3,2)	0,002
LDL-5 (mg/dL)	0,6 (2,0)	0,7 (2,2)	0,4 (1,9)	0,020
LDL-6 (mg/dL)	0,3 (1,6)	0,4 (1,9)	0,2 (1,2)	0,128
LDL-7 (mg/dL)	0,6 (5,2)	0,9 (6,6)	0,3 (3,3)	0,259
Tamanho LDL (nm)	265,9 (18,0)	263,2 (24,1)	268,7 (6,9)	<0,001
LDL grande (mg/dL)	32,1 (17,5)	32,7 (17,8)	31,6 (17,2)	0,602
LDL pequena (mg/dL)	7,6 (14,9)	9,9 (17,7)	5,3 (11,2)	<0,001
Razão LDL (mg/dL)	11,0 (8,6)	9,9 (7,8)	12,3 (9,4)	0,045

LDL, Lipoproteína de baixa densidade; Razão de LDL, LDL grande/LDL pequena. Valores apresentados em Média e Desvio Padrão. Comparação entre os grupos realizada por meio do teste t-Student para variáveis paramétricas e Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Valor de significância $p < 0,05$ sexo masculino vs sexo feminino.

O **Gráfico 3**, ilustra as diferenças das subfrações de LDL entre os sexos, na população adulta, sendo o percentual de LDL pequena ($p < 0,001$) menor, enquanto o tamanho de LDL (nm) ($p < 0,001$) e percentual de Razão LDL ($p = 0,023$) foram maiores nas mulheres.

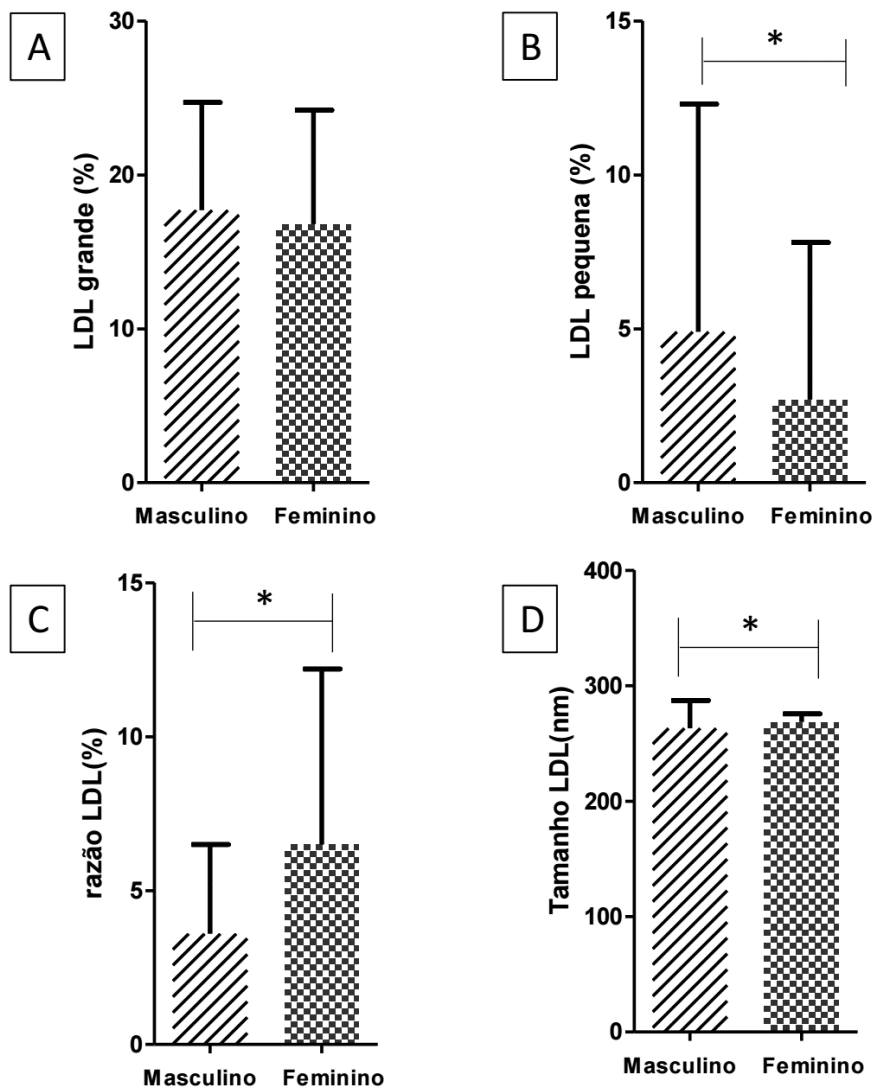


Gráfico 3. Comparação entre sexo masculino vs sexo feminino na subfração LDL grande (%) [A], LDL pequena (%) [B], razão LDL (%) [C], tamanho de LDL (nm) [D]. LDL, Lipoproteína de baixa densidade; Razão de LDL, LDL grande/LDL pequena. Valores apresentados em Média e Desvio Padrão. Comparação entre os grupos realizada por meio do teste t-Student para variáveis paramétricas e Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Valor de significância $p < 0,05$.

As análises das subfrações de HDL demonstraram que as mulheres apesar de terem apresentado concentrações maiores de HDL-7 ($p=0,014$) e HDL-9 ($p=0,024$), também apresentaram maiores concentrações de HDL-2 ($p=0,020$), HDL-3 ($p=0,002$), HDL intermediária ($p=0,019$) e HDL grande ($p=0,011$); o que reitera um perfil mais cardioprotetor nas mulheres (**Tabela 8**).

Tabela 8. Subfrações de HDL e suas razões de indivíduos adultos participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo sexo.

	total (282)	masculino (142)	feminino (140)	<i>p</i>
HDL-1 (%)	22,7 (7,2)	22,9 (6,9)	22,6 (7,4)	0,372
HDL-2 (%)	8,3 (2,7)	8,1 (2,8)	8,5 (2,6)	0,496
HDL-3 (%)	6,7 (2,5)	6,5 (2,7)	6,9 (2,4)	0,536
HDL-4 (%)	9,1 (3,7)	9,4 (4,1)	8,8 (3,2)	0,446
HDL-5 (%)	8,6 (3,6)	8,6 (3,8)	8,5 (3,4)	0,685
HDL-6 (%)	14,0 (5,9)	13,8 (6,2)	14,2 (5,7)	0,545
HDL-7 (%)	5,6 (3,3)	5,2 (3,6)	6,0 (3,0)	0,041
HDL-8 (%)	6,5 (3,7)	6,3 (3,9)	6,6 (3,4)	0,535
HDL-9 (%)	5,1 (3,3)	5,0 (3,8)	5,1 (2,7)	0,375
HDL-10 (%)	13,2 (8,6)	13,8 (8,5)	12,6 (8,6)	0,264
HDL grande (%)	37,7 (8,9)	37,5 (8,3)	38,0 (9,4)	0,883
HDL intermediária (%)	37,3 (9,4)	37,0 (8,8)	37,5 (10,0)	0,278
HDL pequena (%)	24,7 (8,8)	25,1 (8,9)	24,3 (8,7)	0,420
Razão HDL (%)	1,8 (1,2)	1,8 (1,0)	1,9 (1,4)	0,464
HDL-1 (mg/dL)	10,0 (4,0)	9,6 (3,8)	10,3 (4,1)	0,101
HDL-2 (mg/dL)	3,7 (1,8)	3,4 (1,7)	3,9 (1,8)	0,020
HDL-3 (mg/dL)	2,9 (1,4)	2,7 (1,4)	3,2 (1,3)	0,002
HDL-4 (mg/dL)	4,2 (3,1)	4,2 (4,0)	4,1 (2,0)	0,152
HDL-5 (mg/dL)	3,8 (1,9)	3,6 (1,8)	3,9 (2,0)	0,100
HDL-6 (mg/dL)	6,4 (4,0)	6,2 (4,6)	6,6 (3,4)	0,086
HDL-7 (mg/dL)	2,6 (2,3)	2,5 (2,7)	2,8 (1,7)	0,014
HDL-8 (mg/dL)	3,0 (2,3)	2,9 (2,6)	3,2 (2,0)	0,051
HDL-9 (mg/dL)	2,6 (2,5)	2,5 (3,0)	2,6 (1,8)	0,024
HDL-10 (mg/dL)	6,0 (6,0)	6,2 (7,1)	5,8 (4,7)	0,841
HDL grande (mg/dL)	16,6 (5,9)	15,8 (5,8)	17,4 (6,0)	0,011
HDL intermediária (mg/dL)	16,9 (9,1)	16,4 (10,6)	17,4 (7,1)	0,019
HDL pequena (mg/dL)	11,6 (8,1)	11,7 (9,8)	11,5 (5,9)	0,553
Razão HDL (mg/dL)	1,8 (1,2)	1,8 (1,1)	1,9 (1,4)	0,462

HDL, Lipoproteína de alta densidade. Razão de HDL, HDL grande/HDL pequena. Valores apresentados em Média e Desvio Padrão. Comparação entre os grupos realizada por meio do teste t-Student para variáveis paramétricas e Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Valor de significância $p < 0,05$ sexo masculino vs sexo feminino.

Em relação às subfrações de HDL em percentual na população adulta, o **Gráfico 4** ilustra que não houve diferenças entre os sexos. Esse perfil se tornou favorável ao sexo feminino quando as subfrações de HDL grande e intermediária foram ajustadas pelo HDL-C (**Tabela 8**).

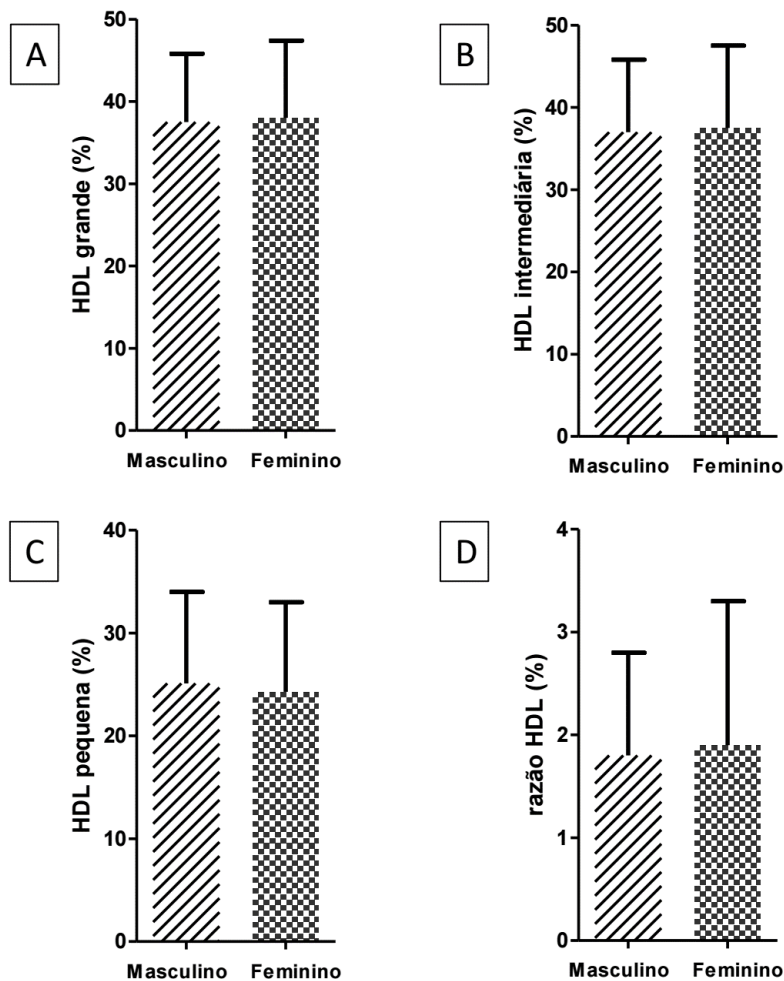


Gráfico 4. Comparação entre sexo masculino vs sexo feminino na subfração HDL grande (%) [A], HDL intermediária (%) [B], HDL pequena (%) [C], razão de HDL [D]. HDL, Lipoproteína de alta densidade; Razão de HDL, HDL grande/HDL pequena. Valores apresentados em Média e Desvio Padrão. Comparação entre os grupos realizada por meio do teste t-Student para variáveis paramétricas e Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Valor de significância $p < 0,05$.

Foi realizada a regressão linear múltipla para a associação entre o sexo e as subfrações de LDL. Os resultados mostraram que o sexo feminino se associou positivamente com LDL maiores ($\beta=0,138$), sendo que este modelo foi capaz de explicar em 1,8% da variabilidade da LDL grande ($R^2=0,018$) (**Tabela 9**).

Quando testamos a associação entre sexo e LDL pequena, observamos que independente dos ajustes pela idade e IMC, o sexo feminino se associou ao menor percentual de partículas de LDL pequenas. O modelo que apresentou o melhor poder explicativo (3,5%) foi ajustado pela idade e sexo ($\beta =0,131$). Esse perfil foi reforçado pela associação inversa entre o tamanho de partícula LDL (nm) ($\beta =-0,116$) (**Tabela 9**).

Tabela 9. Regressão linear múltipla das subfrações LDL de indivíduos adultos participantes do ISA – CAPITAL, 2015.

	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	R ² ajustado	β ajustado	<i>p</i>	R ² ajustado	β ajustado	<i>p</i>	R ² ajustado	β ajustado	<i>p</i>
LDL grande(%)	0,018	0,138	<0,001	0,018	0,031	0,376	0,026	0,098	0,005
LDL pequena(%)	0,014	0,123	<0,001	0,018	0,074	0,040	0,035	0,131	<0,001
LDL (nm)	0,013	-0,119	0,001	0,014	-0,047	0,180	0,026	-0,116	0,001

LDL, Lipoproteína de Baixa Densidade; Valor de significância $p < 0,05$. Modelo 1: bruto; Modelo 2: ajustado pelo sexo e idade; Modelo 3: ajustado pelo sexo, idade e IMC.

Em relação às subfrações de HDL, após realizada a regressão linear múltipla, os resultados mostraram que o sexo feminino se associou positivamente com HDL grande ($\beta = 0,118$), após ajustes para idade e IMC. Este modelo foi capaz de explicar em 1,2% da variabilidade da LDL grande ($R^2 = 0,012$). Entretanto para HDL intermediária, as análises de regressão linear múltipla, demonstraram uma associação inversa com sexo feminino ($\beta = -0,071$) após ajustes para idade e IMC. O modelo foi capaz de explicar em 0,4% da variabilidade da LDL intermediária ($R^2 = 0,004$) (**Tabela 10**).

Tabela 10. Regressão linear múltipla das subfrações HDL de indivíduos adultos participantes do ISA – CAPITAL, 2015.

	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	R ² ajustado	β ajustado	<i>p</i>	R ² ajustado	β ajustado	<i>p</i>	R ² ajustado	β ajustado	<i>p</i>
HDL grande (%)	-0,001	-0,014	0,686	0,000	0,043	0,221	0,012	0,118	0,005
HDL intermediária (%)	0,002	-0,057	0,107	0,001	-0,007	0,839	0,004	-0,071	0,046
HDL pequena (%)	0,003	0,066	0,059	0,003	-0,037	0,293	0,004	-0,048	0,171

HDL, Lipoproteína de Alta Densidade; Valor de significância $p < 0,05$. Modelo 1: bruto; Modelo 2: ajustado pelo sexo e idade; Modelo 3: ajustado pelo sexo, idade e IMC.

Neste estudo foi possível identificar que o sexo feminino se associou positivamente com LDL maiores. Este perfil, reforça o estudo de Mittendorf et al., (2003) que mostrou que fatores sexuais modulam o metabolismo das lipoproteínas.

As mulheres secretam menos partículas de VLDL, mas apresentam maior teor de TG, o que ajudaria o fígado a exportar TG hepático e evitaria o acúmulo de ácidos graxos no fígado (MAGKOS et al., 2007). Concentrações elevadas de TG em jejum e pós-prandial constituem estímulo positivo à incorporação de mais TG entre LDL e HDL por meio da ativação da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP). Por outro lado, a remoção do excesso de TG das partículas de LDL e HDL pela ação da lipase hepática leva à formação de partículas pequenas e densas de LDL e HDL (WILLIAMS, 1997). Partículas de LDL pequenas e densas têm maior tempo de circulação e maior migração para o espaço subendotelial devido ao seu menor diâmetro (WILLIAMS, 2004). Nossos resultados mostraram que além do bem estabelecido papel da CETP e da LH no balanço de TG entre as lipoproteínas, o sexo também contribui para as diferenças observadas entre homens e mulheres.

De fato, nossos resultados mostram que homens tiveram cerca de 30% mais TG que as mulheres, enquanto essas apresentaram maior percentual de subfrações de IDL-A e IDL-B. Essa última permaneceu mais elevada em mulheres mesmo após o ajuste pelo CT. De acordo com o estudo de Couillard et al. (1999), os homens apresentam maior hiperlipemia pós-prandial quando comparados às mulheres, devido ao maior tecido adiposo visceral e maiores concentrações de ácidos graxos pós-prandiais. O tecido adiposo visceral e a captação de ácidos graxos pelo tecido hepático aumentam a síntese de VLDL, favorecendo o aumento de TG em jejum (COUILLARD et al., 1999). Assim como nos estudos acima citados, nossos resultados mostraram que de fato as subfrações de LDL menos aterogênicas foram associadas ao sexo feminino (**Tabela 9**).

Frazier-Wood et al. (2014) utilizaram uma sub amostra formada principalmente por adultos (n=497 homens e n= 539 mulheres) do estudo populacional *Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network* (GOLDN) para avaliar a associação do tempo sedentário dos indivíduos com subfrações lipoprotéicas e marcadores de doenças cardiovasculares. Os resultados mostraram que mulheres apresentaram associação positiva entre, o tempo sedentário com aumento nas concentrações de partículas de VLDL grande, aumento nas concentrações de partículas de LDL pequena, diminuição na concentração de partículas de HDL grande e no diâmetro da HDL, indicando um

perfil mais aterogênico. Essa associação não foi observada entre os homens (WIJNDAELE et al., 2010). Embora nosso estudo não tenha tido o objetivo de associar o nível de atividade física com as subfrações lipoproteicas, nós observamos um perfil mais aterogênico entre homens, onde encontramos maior percentual de LDL pequena, quando comparados às mulheres (4,9% vs 2,7%; $p < 0,001$, respectivamente). Esse perfil foi reforçado pelo menor diâmetro da LDL e maior concentração de LDL pequena mesmo após ajuste pelo CT (9,9mg/dL vs 5,3mg/dL; $p < 0,001$, respectivamente).

Freedman et al., (2004) avaliaram as diferenças relativas ao sexo e à idade nas subfrações lipoprotéicas em uma amostra do Estudo Framingham avaliando 1574 homens e 1692 mulheres. Os autores identificaram que as mulheres tinham um perfil que consistia em VLDL pequena, LDL grande e HDL grande, o que caracteriza um perfil de subfrações lipoproteicas menos aterogênico. Em relação à idade, a maior concentração de partículas de VLDL pequenas e LDL grandes estava entre as mulheres com mais de 55 anos. A HDL grande apresentou concentrações de partículas igualmente distribuídas entre as faixas etárias masculinas e femininas.

As diferenças sexuais entre homens e mulheres ultrapassam o metabolismo lipídico, contribuindo para um maior acúmulo relativo de tecido adiposo, que indiretamente modula o perfil lipoproteico. Nosso estudo confirmou estas diferenças ao descrever que mulheres tiveram maior IMC, quando comparadas aos homens. Diferente dos nossos resultados, o estudo de HODSON et al. (2015) demonstrou que em situações de obesidade, as mulheres aumentaram a produção de VLDL, especialmente quando essa obesidade era visceral. Os autores identificaram que as mulheres com obesidade visceral tinham mais resistência à insulina e apresentavam maior secreção hepática de VLDL grande.

Em nosso estudo, apesar das mulheres apresentarem valores de IMC mais elevados ($p = 0,007$) (**Tabela 6**), os homens apresentaram maiores concentrações de LDL pequena após comparação de médias ($p < 0,001$) demonstrando um fator de aumento do risco cardiovascular (**Tabela 7**), enquanto as mulheres apresentaram maiores concentrações de HDL grande após comparação de médias ($p = 0,011$) demonstrando maior fator cardioprotetor (**Tabela 8**).

5.4 CAPÍTULO 3. PERFIL DAS LIPOPROTEINAS E SUBFRAÇÕES LIPOPROTEICAS EM INDIVÍDUOS IDOSOS

Segundo a **Tabela 11**, as idosas apresentaram IMC ($p=0,017$) e concentrações de CT ($p=0,032$) maiores do que os idosos, assim como observado nas mulheres adultas que também tiveram valores maiores de IMC quando comparadas aos homens adultos. Em relação ao Risco Cardiovascular, segundo Escore de Framingham (EFH-RCV), os idosos apresentaram maior risco alto ($p=0,001$) enquanto as idosas apresentaram maior frequência de baixo risco ($p=0,020$). Em relação ao Risco Cardiovascular, segundo Escore da Funcionalidade de HDL (EFH-RCV), os idosos também apresentaram maior risco alto ($p=0,002$), enquanto as idosas tiveram maior frequência de risco intermediário ($p=0,005$). Tanto para idosos quanto para adultos, a maior frequência de alto risco cardiovascular (por ambas as métricas) foi maior no sexo masculino.

Tabela 11. Parâmetros clínicos, antropométricos e perfil lipídico clássico de indivíduos idosos participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo sexo.

	Total (272)	masculino (134)	feminino (138)	p
Idade (anos)	69,3 (7,4)	69,3 (7,6)	69,2 (7,20)	0,885
IMC (Kg/m ²)	27,6 (4,9)	26,8 (4,0)	28,3 (5,6)	0,017
CC (cm)	99,2 (13,9)	100,8 (13,7)	97,7 (14,1)	0,102
Glicose (mg/dL)	111,9 (36,3)	113,3 (39,5)	110,6 (32,9)	0,994
PAS (mmHg)	142,5 (21,5)	142,3 (20,2)	142,7 (22,8)	0,880
PAD (mmHg)	79,5 (10,1)	79,7 (10,7)	79,3 (9,5)	0,791
TG (mg/dL)	131,5 (62,7)	135,8 (69,2)	127,1 (55,5)	0,549
CT (mg/dL)	184,8 (38,9)	178,4 (33,8)	191,0 (42,5)	0,032
LDL-c (mg/dL)	112,1 (35,4)	107,0 (30,6)	117,1 (39,2)	0,091
HDL-c (mg/dL)	45,6 (15,3)	43,8 (13,5)	47,3 (16,7)	0,085
ERF-DCV (n/%)				
Baixo	9 (5,4)	1 (1,1)	8 (10,3)	0,020
Intermediário	63 (38,0)	24 (27,3)	39 (50,0)	0,059
Alto	94 (56,6)	63 (71,6)	31 (39,7)	0,001
EFH-RCV (n/%)				
Baixo	26 (14,9)	12 (12,9)	14 (17,3)	0,695
Intermediário	42 (24,1)	12 (12,9)	30 (37,0)	0,005
Alto	106 (6,9)	69 (74,2)	37 (45,7)	0,002

IMC, Índice Massa Corpórea; CC, Circunferência de Cintura; PAS, Pressão Arterial Sistêmica; PAD, Pressão Arterial Diastólica; TG, Triglicérides; CT, Colesterol Total; LDL, Lipoproteína de baixa densidade; HDL, Lipoproteína de alta densidade. Valores apresentados em Média e Desvio Padrão. Comparação entre os grupos realizada por meio do teste *t*-Student para variáveis paramétricas, Mann-Whitney para variáveis não paramétricas e χ^2 para variáveis qualitativas. Valor de significância $p < 0,05$ sexo masculino vs sexo feminino.

Entre os indivíduos idosos, os homens apresentaram valores percentuais maiores para LDL-1 ($p < 0,001$), LDL-2 ($p < 0,001$), LDL grande ($p < 0,001$) e LDL pequena ($p = 0,007$). Entre os idosos, os homens apresentaram mais LDL pequena quando comparado com as mulheres ($p = 0,011$) (**Tabela 12**).

Tabela 12. Subfrações de LDL e suas razões de indivíduos idosos participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo sexo.

	total (272)	masculino (134)	feminino (138)	<i>p</i>
VLDL (%)	25,9 (9,3)	25,1 (9,2)	26,7 (9,3)	0,091
IDL-C (%)	9,5 (5,8)	9,4 (6,0)	9,6 (5,7)	0,315
IDL-B (%)	12,9 (5,9)	13,0 (6,4)	12,9 (5,5)	0,703
IDL-A (%)	8,9 (3,8)	9,3 (4,1)	8,5 (3,4)	0,074
LDL-1 (%)	10,0 (3,9)	10,9 (4,1)	9,0 (3,6)	<0,001
LDL-2 (%)	6,3 (3,9)	7,2 (4,1)	5,5 (3,5)	<0,001
LDL-3 (%)	2,4 (2,7)	2,8 (3,1)	1,9 (2,2)	0,007
LDL-4 (%)	0,9 (1,7)	1,1 (2,0)	0,6 (1,4)	0,014
LDL-5 (%)	0,3 (1,0)	0,4 (1,1)	0,2 (0,8)	0,064
LDL-6 (%)	0,1 (0,4)	0,1 (0,4)	0,0 (0,4)	0,290
LDL-7 (%)	0,0 (0,2)	0,0 (0,2)	0,0 (0,2)	0,971
LDL grande (%)	16,3 (6,7)	18,1 (6,7)	14,5 (6,2)	<0,001
LDL pequena (%)	3,6 (5,2)	4,4 (5,8)	2,8 (4,3)	0,007
Razão LDL (%)	9,4 (7,5)	9,0 (7,7)	9,9 (7,3)	0,167
VLDL (mg/dL)	47,4 (19,5)	44,5 (17,7)	50,1 (20,9)	0,035
IDL-C (mg/dL)	17,7 (11,9)	16,9 (11,2)	18,6 (12,5)	0,101
IDL-B (mg/dL)	23,7 (11,6)	23,0 (11,8)	24,4 (11,5)	0,178
IDL-A (mg/dL)	16,5 (7,7)	16,4 (7,5)	16,5 (8,0)	0,671
LDL-1 (mg/dL)	18,6 (8,4)	19,5 (8,0)	17,7 (8,8)	0,029
LDL-2 (mg/dL)	11,9 (8,2)	13,0 (8,2)	10,8 (8,1)	0,010
LDL-3 (mg/dL)	4,5 (5,3)	5,2 (5,8)	3,8 (4,6)	0,012
LDL-4 (mg/dL)	1,6 (3,2)	2,0 (3,6)	1,2 (2,6)	0,029
LDL-5 (mg/dL)	0,5 (1,9)	0,7 (2,1)	0,4 (1,7)	0,067
LDL-6 (mg/dL)	0,1 (0,8)	0,1 (0,7)	0,1 (0,8)	0,487
LDL-7 (mg/dL)	0,1 (0,4)	0,1 (0,3)	0,1 (0,4)	0,966
Tamanho LDL (nm)	267,0 (6,8)	266,1 (7,6)	267,8 (5,9)	0,092
LDL grande (mg/dL)	30,5 (14,8)	32,5 (13,8)	28,5 (15,4)	0,007
LDL pequena (mg/dL)	6,8 (9,8)	8,1 (10,7)	5,5 (8,7)	0,011
Razão LDL (mg/dL)	9,9 (8,5)	9,0 (8,1)	10,7 (8,8)	0,076

LDL, Lipoproteína de baixa densidade; Razão de LDL, LDL grande/LDL pequena. Valores apresentados em Média e Desvio Padrão. Comparação entre os grupos realizada por meio do teste t-Student para variáveis paramétricas e Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Valor de significância $p < 0,05$ sexo masculino vs sexo feminino.

O **Gráfico 5**, ilustra as diferenças das subfrações de LDL entre os sexos, na população idosa. Os idosos, apresentaram maiores percentuais de LDL pequena ($p=0,007$) e de LDL grande ($p<0,001$) do que as idosas.

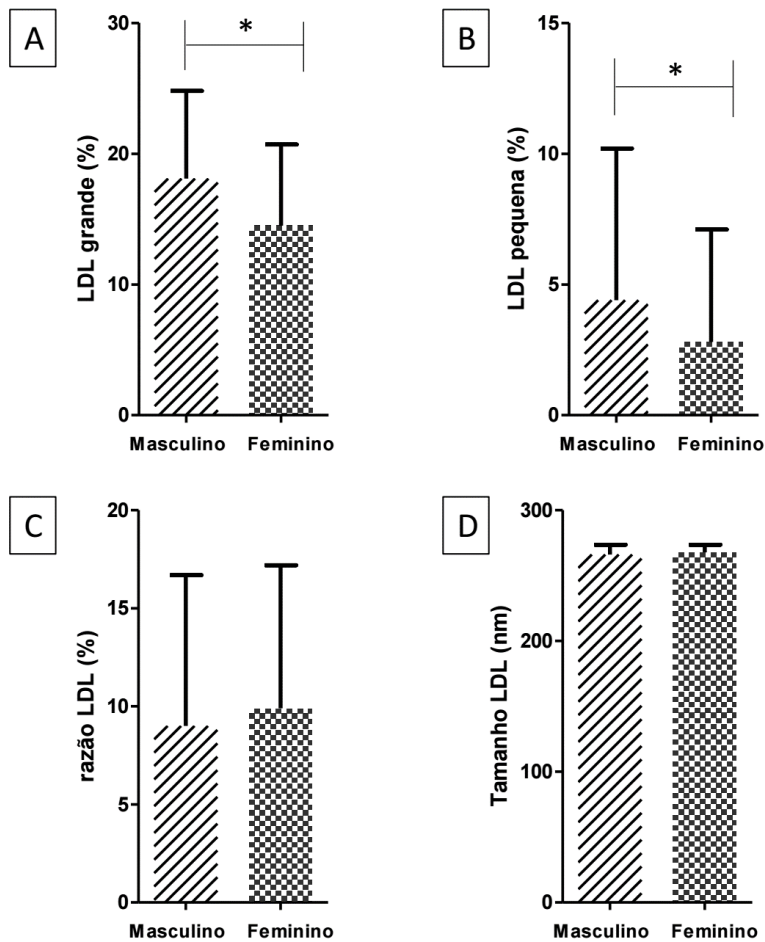


Gráfico 5. Comparação entre sexo masculino vs sexo feminino na subfração LDL grande (%) [A], LDL pequena (%) [B], razão LDL (%) [C], tamanho de LDL [D]. LDL, Lipoproteína de baixa densidade; Razão de LDL, LDL grande/LDL pequena. Valores apresentados em Média e Desvio Padrão. Comparação entre os grupos realizada por meio do teste t-Student para variáveis paramétricas e Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Valor de significância $p < 0,05$.

Entre os homens, ao comparar adultos e idosos, identificamos que os idosos não apresentaram piora das subfrações de LDL, inclusive apresentaram menor concentração de LDL pequena ($p=0,034$). Entretanto, a razão de LDL (mg/dL) foi maior para os homens adultos, demonstrando um fator menos aterogênico para esta faixa etária (**Tabela 13**).

Tabela 13. Subfrações de LDL de homens, adultos e idosos, participantes do ISA – CAPITAL, 2015.

	Total (176)	Adulto (142)	Idoso (134)	<i>p</i>
Tamanho LDL (nm)	265,7 (14,9)	263,2 (24,1)	266,1 (7,6)	0,001
LDL grande (mg/dL)	32,3 (14,2)	32,7 (17,8)	32,5 (13,8)	0,140
LDL pequena (mg/dL)	9,3 (15,7)	9,9 (17,7)	8,1 (10,7)	0,034
Razão LDL (mg/dL)	9,5 (8,0)	9,9 (7,8)	9,0 (8,1)	0,027

LDL, Lipoproteína de baixa densidade; Razão de LDL, LDL grande/LDL pequena. Valores apresentados em Média e Desvio Padrão. Comparação entre os grupos realizada por meio do teste t-Student para variáveis paramétricas e Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Valor de significância $p < 0,05$.

Entre as mulheres, ao comparar adultas e idosas, foi possível identificar que as mulheres idosas apresentaram menor tamanho de LDL (nm) ($p=0,011$), menor concentração de LDL grande ($p<0,001$), maior concentração de LDL pequena ($p=0,047$) e menor razão de LDL ($p=0,002$) (**Tabela 14**). Desta forma, identificamos que o perfil das subfrações de LDL foi mais aterogênico na população de mulheres idosas do que na população de mulheres adultas.

Tabela 14. Subfrações de LDL de mulheres, adultas e idosas, participantes do ISA – CAPITAL, 2015.

	Total (178)	Adulta (140)	Idosa (138)	<i>p</i>
Tamanho LDL (nm)	268,2 (6,1)	268,7 (6,9)	267,8 (5,9)	0,011
LDL grande (mg/dL)	30,7 (16,0)	31,6 (17,2)	28,5 (15,4)	<0,001
LDL pequena (mg/dL)	5,4 (9,9)	5,3 (11,2)	5,5 (8,7)	0,047
Razão LDL (mg/dL)	11,4 (9,1)	12,3 (9,4)	10,7 (8,8)	0,002

LDL, Lipoproteína de baixa densidade; Razão de LDL, LDL grande/LDL pequena. Valores apresentados em Média e Desvio Padrão. Comparação entre os grupos realizada por meio do teste t-Student para variáveis paramétricas e Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Valor de significância $p < 0,05$.

Em relação às subfrações de HDL, as idosas (quando comparadas com os idosos) apresentaram valores percentuais menores de HDL pequena ($p=0,019$). Associado a este resultado, as idosas apresentaram valores percentuais maiores de razão HDL ($p=0,037$) e valores, em concentração, maiores para HDL grande ($p=0,029$), segundo a **Tabela 15**. Desta forma, apesar do maior IMC e CT, as mulheres idosas ainda mantêm um perfil mais cardioprotetor em relação à HDL quando comparadas com os idosos.

Tabela 15. Subfrações de HDL e suas razões de indivíduos idosos participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo sexo.

	total (272)	masculino (134)	feminino (138)	<i>p</i>
HDL-1 (%)	22,2 (6,4)	22,0 (6,4)	22,3 (6,4)	0,890
HDL-2 (%)	8,2 (2,6)	8,0 (2,9)	8,4 (2,3)	0,518
HDL-3 (%)	7,0 (2,8)	6,7 (2,6)	7,4 (3,0)	0,041
HDL-4 (%)	9,1 (3,3)	9,1 (3,5)	9,1 (3,1)	0,346
HDL-5 (%)	8,5 (3,2)	8,4 (3,4)	8,6 (3,0)	0,493
HDL-6 (%)	14,5 (5,4)	13,9 (5,6)	15,1 (5,1)	0,096
HDL-7 (%)	6,2 (3,4)	6,1 (3,8)	6,3 (3,0)	0,174
HDL-8 (%)	6,3 (3,3)	6,4 (3,8)	6,1 (2,7)	0,984
HDL-9 (%)	5,6 (3,0)	5,6 (3,4)	5,6 (2,5)	0,589
HDL-10 (%)	12,3 (8,2)	13,4 (9,2)	11,1 (7,0)	0,008
HDL grande (%)	37,4 (8,6)	36,8 (8,6)	38,1 (8,5)	0,287
HDL intermediária (%)	38,3 (9,3)	37,5 (9,4)	39,1 (9,1)	0,088
HDL pequena (%)	24,1 (8,3)	25,5 (9,4)	22,8 (6,8)	0,019
razão HDL (%)	1,9 (1,3)	1,8 (1,3)	2,0 (1,3)	0,037
HDL-1 (mg/dL)	9,9 (3,9)	9,5 (3,4)	10,4 (4,4)	0,177
HDL-2 (mg/dL)	3,7 (1,6)	3,5 (1,4)	3,9 (1,7)	0,075
HDL-3 (mg/dL)	3,2 (1,6)	2,9 (1,3)	3,4 (1,8)	0,013
HDL-4 (mg/dL)	4,1 (1,9)	4,0 (1,8)	4,2 (2,0)	0,164
HDL-5 (mg/dL)	3,9 (1,9)	3,6 (1,8)	4,1 (2,0)	0,034
HDL-6 (mg/dL)	6,7 (3,7)	6,2 (3,4)	7,2 (3,8)	0,024
HDL-7 (mg/dL)	2,9 (2,0)	2,8 (2,0)	3,1 (2,0)	0,070
HDL-8 (mg/dL)	3,0 (2,1)	2,9 (2,1)	3,1 (2,1)	0,441
HDL-9 (mg/dL)	2,8 (2,3)	2,7 (2,3)	2,8 (2,2)	0,175
HDL-10 (mg/dL)	5,5 (4,4)	5,9 (4,8)	5,1 (3,9)	0,202
HDL grande (mg/dL)	16,8 (6,2)	15,8 (5,0)	17,9 (6,9)	0,029
HDL intermediária (mg/dL)	17,7 (7,4)	16,5 (6,6)	18,8 (8,1)	0,033
HDL pequena (mg/dL)	11,2 (5,8)	11,4 (6,2)	11,0 (5,4)	0,647
Razão HDL (mg/dL)	1,8 (1,1)	1,8 (1,1)	1,9 (1,1)	0,051

HDL, Lipoproteína de alta densidade. Razão de HDL, HDL grande/HDL pequena. Valores apresentados em Média e Desvio Padrão. Comparação entre os grupos realizada por meio do teste t-Student para variáveis paramétricas e Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Valor de significância $p < 0,05$ sexo masculino vs sexo feminino.

O **Gráfico 6**, ilustra as diferenças das subfrações de HDL entre os sexos, na população idosa, destacando percentuais maiores de HDL pequena ($p=0,019$) para os idosos, enquanto as idosas apresentaram percentuais maiores de Razão HDL ($p=0,037$).

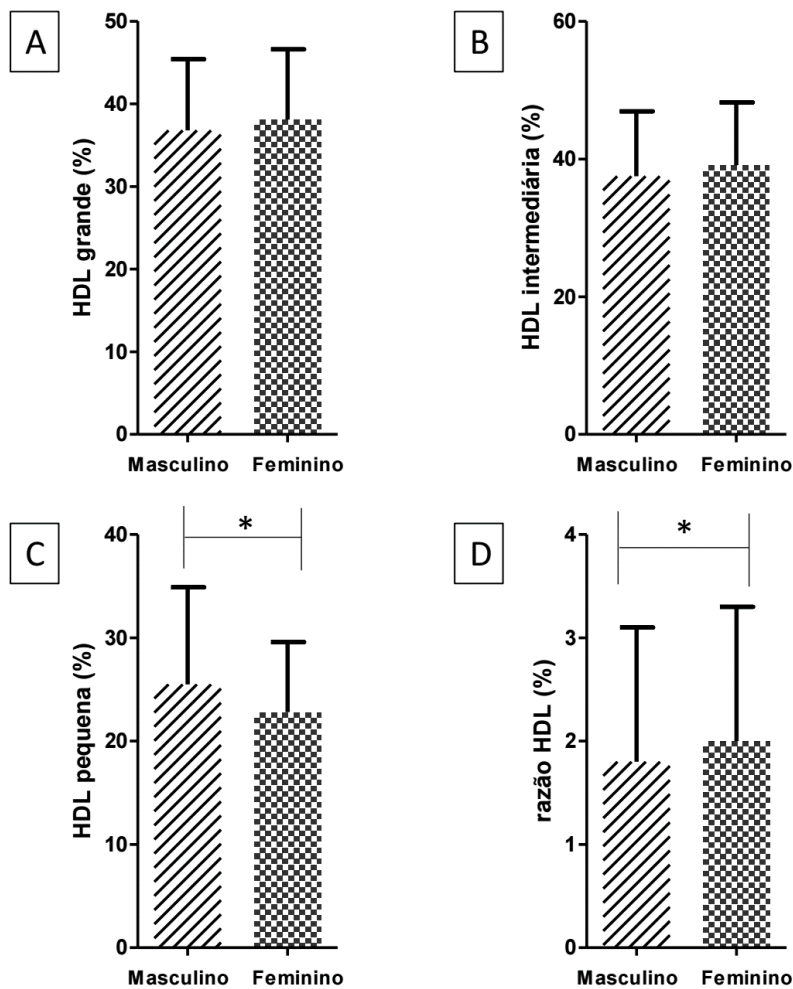


Gráfico 6. Comparação entre sexo masculino vs sexo feminino na subfração HDL grande (%) [A], HDL intermediária (%) [B], HDL pequena (%) [C], razão de HDL [D]. HDL, Lipoproteína de alta densidade; Razão de HDL, HDL grande/HDL pequena. Valores apresentados em Média e Desvio Padrão. Comparação entre os grupos realizada por meio do teste t-Student para variáveis paramétricas e Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Valor de significância $p < 0,05$.

Foi realizada a regressão linear múltipla para a associação entre a idade e as subfrações de LDL. Os resultados mostraram que a idade se associou positivamente com LDL pequenas ($\beta=0,097$), onde para cada unidade de aumento na idade em anos observamos um aumento de 0,097 unidade de LDL pequena. Este modelo foi capaz de explicar em 0,8% da variabilidade da LDL pequena ($R^2=0,008$). Após testar a associação entre idade e tamanho de LDL, foi observado que após os ajustes, a idade se associou inversamente ao tamanho de partícula LDL (nm) ($\beta = -0,095$). O modelo que apresentou o melhor poder explicativo, com variabilidade de 1,0%, foi ajustado pela idade e IMC ($R^2=0,010$) (**Tabela 16**).

Tabela 16. Regressão linear múltipla subfrações LDL em indivíduos idosos participantes do ISA – CAPITAL, 2015.

	Modelo 1			Modelo 2		
	R ² ajustado	β ajustado	p	R ² ajustado	β ajustado	p
LDL grande (%)	0,000	0,027	0,446	0,004	0,076	0,030
LDL pequena (%)	0,008	0,097	0,006	0,018	0,108	0,002
LDL (nm)	0,003	-0,062	0,078	0,010	-0,095	0,007

LDL, Lipoproteína de Baixa Densidade; Valor de significância $p < 0,05$. Modelo 1: bruto; Modelo 2: ajustado pela idade e IMC. Valor de significância $p < 0,05$.

Em relação às subfrações de HDL, após realizada a regressão linear múltipla, os resultados mostraram que a idade se associou positivamente com HDL grande ($\beta = 0,115$), após ajustes para idade e IMC. Sendo o modelo 2 o que foi capaz de explicar em 1,5% da variabilidade da HDL grande ($R^2 = 0,015$) (**Tabela 17**).

Tabela 17. Regressão linear múltipla de subfrações HDL em indivíduos idosos participantes do ISA – CAPITAL, 2015.

	Modelo 1			Modelo 2		
	R ² ajustado	β ajustado	p	R ² ajustado	β ajustado	p
HDL grande (%)	0,003	0,062	0,078	0,015	0,115	0,001
HDL intermediária (%)	-0,001	-0,005	0,896	0,001	-0,062	0,080
HDL pequena (%)	0,002	-0,059	0,095	0,004	-0,054	0,121

HDL, Lipoproteína de Alta Densidade; Valor de significância $p < 0,05$. Modelo 1: bruto; Modelo 2: ajustado pela idade e IMC. Valor de significância $p < 0,05$.

No nosso estudo, foi possível observar que a idade influenciou a piora do perfil das subfrações de LDL, tornando-o mais aterogênico, com diminuição do tamanho de LDL (nm) (**Tabela 16**). Lemieux et al. (1999) avaliaram 38 homens jovens com 26,4 ($\pm 4,2$) anos e 40 homens de meia idade com 55,9 ($\pm 6,2$) anos, do *Quebec Family Study* com o objetivo de examinar se a idade e as alterações na distribuição corpórea do tecido adiposo tinham impacto no tamanho das partículas de LDL. Os autores relataram que os homens de meia idade, foram caracterizados por um aumento na concentração de partículas de LDL, avaliado pelo aumento das concentrações de LDL-ApoB, mas não por um tamanho reduzido de partículas de LDL em comparação

com os homens jovens. Os autores sugeriram que a idade em si está associada a um aumento da concentração de partículas aterogênicas de LDL ao invés de uma redução no diâmetro das partículas de LDL.

Nossos resultados demonstraram que apesar do avanço da idade, as idosas quando comparadas aos idosos possuíam maior concentração de LDL grande (32,5mg/dL vs 28,5mg/dL; $p=0,007$ respectivamente). As mulheres idosas tiveram uma piora das subfrações lipoproteicas se comparadas com as mulheres adultas (razão de LDL mg/dL=12,3 mulheres adultas vs 10,7 mulheres idosas; $p=0,002$) (**Tabela 14**), se aproximando ao perfil mais aterogênico encontrado entre os homens (razão de LDLmg/dL=9,9 homens adultos vs 9,0 homens idosos; $p=0,027$) (**Tabela 13**). Entretanto, quando pareadas por homens de mesma idade, as mulheres idosas, ainda assim, demonstraram um perfil menos aterogênico do que os homens idosos, não se igualando totalmente ao perfil aterogênico destes (razão de LDL mg/dL=10,7 mulheres idosas vs 9,0 homens idosos; $p=0,001$) (Comparação de médias não demonstrada em tabela).

Semelhante aos nossos resultados, Swiger et al. (2014) avaliaram oito subfrações de lipoproteínas, incluindo 4 LDL (LDL1-C — LDL4-C), 2 HDL (HDL2-C, HDL3-C) e 2 VLDL (VLDL1 + 2-C, VLDL3-C), provenientes de uma amostra formada por 645.268 homens e 697.815 mulheres de um banco de dados de lipídeos, que foram obtidos de 2009 a 2011. Os resultados mostraram que entre os homens até 50 anos, houve um aumento, segundo a idade, do LDL-C, colesterol não HDL-C, LDL pequena e VLDL pequena e densas e uma diminuição da HDL pequena. Entre as mulheres até 59 anos houve um aumento, segundo a idade, do colesterol não HDL-C e diminuição da HDL pequena. Em relação ao tamanho das subfrações de partículas LDL, identificou-se que as mulheres apresentaram maiores concentrações de LDL1-C e LDL2-C e que estas aumentaram conforme a idade de 50 a 79 anos. Os homens apresentaram maiores concentrações de LDL3-C e LDL4-C. Desta forma, houve piora do perfil lipídico das mulheres, segundo a idade, com maior aterogenicidade e, conseqüente, maior aproximação do fenótipo mais aterogênico, característico dos homens.

Assim como os nossos resultados, outro estudo demonstrou que apesar da piora do perfil lipoproteico das mulheres com o passar dos anos, ainda houve mais características cardioprotetoras, quando comparadas com os homens. Os autores Zitnanova et al. (2020) avaliaram 35 indivíduos com fenótipo aterogênico (LDL

pequena ajustada pelo colesterol ≥ 6 mg/dL) e 104 indivíduos com fenótipo não aterogênica (LDL pequena ajustada pelo colesterol < 6 mg/dL) entre adultos e idosos. Após as análises em eletroforese com gel de poliacrilamida Lipoprint®, os autores identificaram que os homens em comparação com as mulheres de fenótipo aterogênico apresentaram concentrações significativamente mais elevadas de subfrações das lipoproteínas aterogênicas (HDL-8, HDL-9 e HDL-10) e que tanto para indivíduos adultos como idosos, houve maior perfil aterogênico entre os homens em comparação com as mulheres.

Com base no estudo MASALA – uma Coorte de Indianos Asiáticos nos EUA – (KIM et al., 2015), avaliaram-se 57 homens e 42 mulheres indiano asiáticas com idade entre 45 e 84 anos que não usavam esteroides exógenos ou medicações hipolipemiantes. Os autores analisaram as subfrações de LDL, VLDL, IDL por espectrometria de mobilidade iônica e a adiposidade visceral, subcutânea e gordura hepática foram analisadas por meio de tomografia computadorizada. Foi identificado que entre as mulheres, as concentrações mais baixas de Globulina de Ligação a Hormônios Sexuais (SHBG) estavam associadas às partículas de LDL pequena e maior TG, VLDL e IDL. Entre os homens, a SHBG mais baixa também foi associada ao menor diâmetro da LDL e concentrações de TG e de VLDL-C mais altas, mesmo após o ajuste pelo HOMA-IR e adiposidade. Relações entre esteroides sexuais e subfrações lipídicas não foram significativas entre as mulheres. Já entre os homens, maior concentração de testosterona total foi associada com maior tamanho de partícula HDL e LDL e menores concentrações de TG e VLDL-c, mas essas associações foram parcialmente atenuadas após ajuste para adiposidade e HOMA-IR. Desta forma, maiores concentrações de SHBG foram associadas às subfrações lipídicas mais cardioprotetoras, independente do tecido adiposo visceral e gordura hepática.

Para reforçar que, apesar do avanço da idade, o sexo feminino ainda apresenta fatores cardioprotetores, o estudo de Gravholt et al. (2006) analisou o perfil lipídico e as subfrações de lipoproteínas de 118 mulheres com Síndrome de Turner (ST) - presença de apenas um cromossomo X - e 51 mulheres cariotípicas. As mulheres com ST apresentavam maior risco de desenvolver diabetes, aterosclerose, cardiopatia isquêmica e hipertensão, assim como diminuição da massa magra, aumento do tecido adiposo e aumento de leptina em comparação às mulheres de mesma idade com cromossomos XX. As mulheres com ST, tiveram TG e LDL-C significativamente mais

elevados, assim como maior concentração de subfrações de HDL grande e LDL pequena, enquanto o grupo com cromossomos XX apresentou maior concentração de subfrações de LDL grande, demonstrando que o complemento do cromossomo sexual interfere nos lipídios séricos, independentemente das secreções do hormônio gonadal. Sendo assim, mulheres com apenas um cromossomo X, apresentaram mais fatores de risco para DCV.

Nosso estudo identificou alterações no perfil lipídico clássico e de subfrações lipoproteicas em decorrência do avanço da idade e por influência do sexo.

5.5 CAPÍTULO 4. PERFIL DAS LIPOPROTEINAS E SUBFRAÇÕES LIPOPROTEICAS EM MULHERES PRÉ E PÓS MENOPAUSA

Em relação à pré e pós menopausa, a **Tabela 18** demonstra que as mulheres no período pós menopausa tiveram valores maiores de IMC ($p=0,025$), CC ($p<0,001$), glicose ($p<0,001$), PAS ($p<0,001$), PAD ($p=0,005$) e TG ($p<0,001$), o que denota uma piora do perfil aterogênico clássico. As mulheres no período pós menopausa, apresentaram maior frequência de alto ($p<0,001$) e intermediário ($p<0,001$) risco cardiovascular, segundo Escore de Risco de Framingham (EFH-RCV) e Escore da Funcionalidade de HDL (EFH-RCV). De modo contrário, as mulheres pré-menopausa apresentaram maior frequência de baixo risco cardiovascular ($p<0,001$) por ambas as equações preditivas.

Tabela 18. Parâmetros clínicos, antropométricos e perfil lipídico clássico de mulheres participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo estado de menopausa.

	mulheres pré menopausa (n=92)	mulheres pós menopausa (n=184)	<i>p</i>
Idade (anos)	36,8 (8,7)	65,2 (9,7)	<0,001
IMC (Kg/m ²)	26,8 (5,5)	28,2 (5,4)	0,025
CC (cm)	90,3 (14,2)	96,8 (13,6)	<0,001
Glicose (mg/dL)	95,2 (21,3)	109,8 (32,2)	<0,001
PAS (mmHg)	120,2 (17,9)	139,4 (21,8)	<0,001
PAD (mmHg)	76,2 (11,2)	79,4 (9,5)	0,005
TG (mg/dL)	103,6 (54,5)	125,0 (54,0)	<0,001
CT (mg/dL)	177,8 (37,2)	191,3 (45,9)	0,051
LDL-c (mg/dL)	110,1 (31,6)	118,7 (42,5)	0,251
HDL-c (mg/dL)	47,0 (15,1)	46,7 (15,5)	0,567
ERF-DCV (n/%)			
Baixo	35 (89,7)	27 (23,7)	<0,001
Intermediário	3 (7,7)	52 (45,6)	<0,001
Alto	1 (2,6)	35 (30,7)	<0,001
EFH-RCV (n/%)			
Baixo	41 (83,7)	32 (29,4)	<0,001
Intermediário	3 (6,1)	34 (32,2)	<0,001
Alto	5 (10,2)	43 (39,5)	<0,001

IMC, Índice Massa Corpórea; CC, Circunferência de Cintura; PAS, Pressão Arterial Sistêmica; PAD, Pressão Arterial Diastólica; TG, Triglicérides; CT, Colesterol Total; LDL, Lipoproteína de baixa densidade; HDL, Lipoproteína de alta densidade. Valores apresentados em Média e Desvio Padrão. Comparação entre os grupos realizada por meio do teste *t*-Student para variáveis paramétricas, Mann-Whitney para variáveis não paramétricas e χ^2 para variáveis qualitativas. Valor de significância $p < 0,05$ mulheres sem menopausa vs mulheres com menopausa.

As mulheres no período pós menopausa, apresentaram valores percentuais maiores de IDL-C ($p=0,005$). Em contrapartida, apresentaram valores percentuais menores de IDL-A ($p<0,001$), LDL-1 ($p<0,001$), LDL-6 ($p=0,077$) e LDL grande ($p=0,001$), conforme **Tabela 19**. Estes resultados demonstram uma piora do perfil de subfrações LDL após a menopausa.

Tabela 19. Subfrações de LDL e suas razões de mulheres participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo estado de menopausa.

	mulheres pré menopausa (n=92)	mulheres pós menopausa (n=184)	<i>p</i>
VLDL (%)	26,4 (8,6)	26,2 (9,4)	0,884
IDL-C (%)	7,7 (3,6)	9,7 (5,5)	0,003
IDL-B (%)	13,0 (6,5)	12,6 (5,3)	0,952
IDL-A (%)	10,5 (4,0)	8,5 (3,2)	<0,001
LDL-1 (%)	11,4 (4,5)	9,1 (3,6)	<0,001
LDL-2 (%)	6,1 (4,1)	5,5 (3,6)	0,164
LDL-3 (%)	1,8 (2,1)	1,8 (2,3)	0,956
LDL-4 (%)	0,6 (1,5)	0,6 (1,5)	0,563
LDL-5 (%)	0,2 (1,0)	0,2 (0,8)	0,632
LDL-6 (%)	0,1 (0,6)	0,0 (0,3)	0,077
LDL-7 (%)	0,2 (1,6)	0,0 (0,2)	1,000
LDL grande (%)	17,6 (7,4)	14,6 (6,4)	0,001
LDL pequena (%)	2,9 (5,4)	2,6 (4,4)	0,961
Razão LDL (%)	11,7 (8,1)	10,2 (7,2)	0,197
VLDL (mg/dL)	46,8 (17,8)	49,5 (21,2)	0,471
IDL-C (mg/dL)	13,8 (6,8)	18,7 (12,0)	0,001
IDL-B (mg/dL)	23,0 (12,3)	23,8 (11,5)	0,299
IDL-A (mg/dL)	18,7 (8,1)	16,5 (8,0)	0,010
LDL-1 (mg/dL)	20,8 (10,1)	17,9 (9,0)	0,016
LDL-2 (mg/dL)	11,5 (9,3)	10,8 (8,4)	0,681
LDL-3 (mg/dL)	3,2 (4,1)	3,7 (4,8)	0,583
LDL-4 (mg/dL)	1,1 (2,8)	1,2 (3,0)	0,468
LDL-5 (mg/dL)	0,5 (2,2)	0,3 (1,6)	0,648
LDL-6 (mg/dL)	0,2 (1,5)	0,1 (0,7)	0,153
LDL-7 (mg/dL)	0,4 (4,1)	0,1 (0,4)	0,995
Tamanho LDL (nm)	268,4 (7,6)	268,2 (5,8)	0,213
LDL grande (mg/dL)	32,3 (17,3)	28,7 (15,8)	0,099
LDL pequena (mg/dL)	5,4 (11,8)	5,3 (9,1)	0,656
Razão LDL (mg/dL)	12,7 (9,7)	11,0 (8,8)	0,192

LDL, Lipoproteína de baixa densidade; Razão de LDL, LDL grande/LDL pequena. Valores apresentados em Média e Desvio Padrão. Comparação entre os grupos realizada por meio do teste t-Student para variáveis paramétricas e Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Valor de significância $p < 0,05$ mulheres sem menopausa vs mulheres com menopausa.

O **Gráfico 7**, ilustra as diferenças das subfrações de LDL entre mulheres pré menopausa e após menopausa, destacando percentuais maiores de LDL grande ($p=0,001$) para as mulheres pré menopausa.

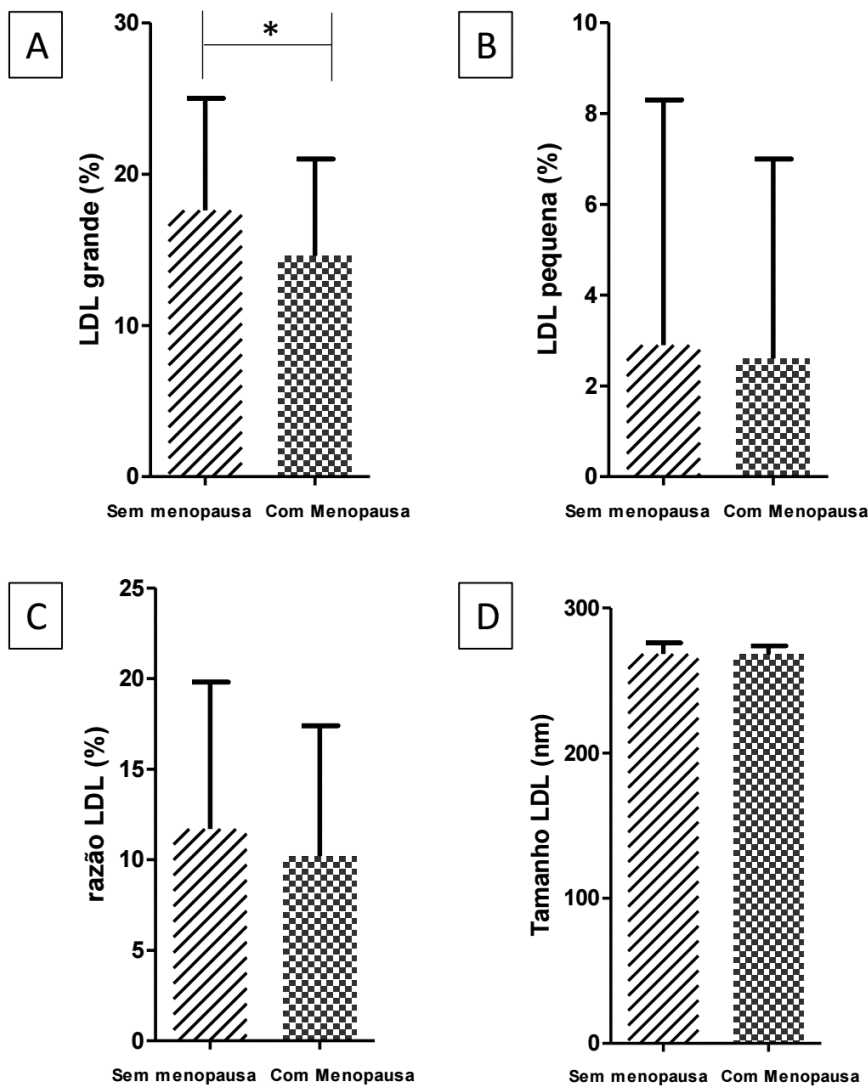


Gráfico 7. Comparação entre grupo mulheres sem menopausa vs grupo mulheres com menopausa na subfração LDL grande (%) [A], LDL pequena (%) [B], razão LDL (%) [C], tamanho de LDL [D]. LDL, Lipoproteína de baixa densidade; Razão de LDL, LDL grande/LDL pequena. Valores apresentados em Média e Desvio Padrão. Comparação entre os grupos realizada por meio do teste t-student para variáveis paramétricas e Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Valor de significância $p < 0,05$.

Em relação às subfrações de HDL, as mulheres na pós menopausa tiveram valores percentuais maiores de HDL-1 ($p=0,025$) e HDL grande ($p=0,020$), assim como valores percentuais menores de HDL-8 ($p=0,002$) (**Tabela 20**). Estes resultados demonstram que apesar da piora do perfil lipídico clássico e das subfrações de LDL, as subfrações de HDL ainda demonstraram um fator cardioprotetor no período pós menopausa. Entretanto, as mulheres na pós menopausa mostraram um perfil lipídico mais aterogênico apesar do fator protetor da maior presença de HDL grande.

Tabela 20. Subfrações de HDL e suas razões de mulheres participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo estado de menopausa.

	mulheres pré menopausa (n=92)	mulheres pós menopausa (n=184)	<i>p</i>
HDL-1 (%)	21,5 (7,2)	22,9 (6,8)	0,025
HDL-2 (%)	8,1 (2,4)	8,6 (2,5)	0,420
HDL-3 (%)	6,6 (2,1)	7,4 (2,9)	0,056
HDL-4 (%)	9,1 (3,0)	8,8 (3,3)	0,811
HDL-5 (%)	8,7 (3,1)	8,5 (3,3)	0,423
HDL-6 (%)	14,8 (5,6)	14,6 (5,4)	0,741
HDL-7 (%)	6,4 (3,1)	6,1 (2,9)	0,505
HDL-8 (%)	7,2 (3,7)	6,0 (2,6)	0,002
HDL-9 (%)	5,4 (3,0)	5,4 (2,4)	0,803
HDL-10 (%)	12,0 (9,2)	11,7 (7,1)	0,517
HDL grande (%)	36,2 (8,8)	38,9 (9,0)	0,020
HDL intermediária (%)	39,0 (9,7)	38,0 (9,6)	0,374
HDL pequena (%)	24,6 (8,9)	23,0 (7,2)	0,212
Razão HDL (%)	1,9 (1,5)	1,9 (1,2)	0,102
HDL-1 (mg/dL)	10,0 (4,4)	10,5 (4,1)	0,277
HDL-2 (mg/dL)	3,8 (1,9)	4,0 (1,7)	0,378
HDL-3 (mg/dL)	3,1 (1,4)	3,4 (1,7)	0,235
HDL-4 (mg/dL)	4,3 (2,0)	4,1 (2,0)	0,443
HDL-5 (mg/dL)	4,1 (2,0)	4,0 (2,0)	0,907
HDL-6 (mg/dL)	6,9 (3,5)	6,9 (3,7)	0,898
HDL-7 (mg/dL)	3,0 (1,8)	3,0 (1,9)	0,994
HDL-8 (mg/dL)	3,5 (2,2)	3,0 (1,9)	0,037
HDL-9 (mg/dL)	2,7 (1,9)	2,7 (2,0)	0,870
HDL-10 (mg/dL)	5,6 (5,1)	5,3 (3,9)	0,823
HDL grande (mg/dL)	16,9 (6,6)	18,0 (6,5)	0,214
HDL intermediária (mg/dL)	18,3 (7,3)	18,0 (7,8)	0,667
HDL pequena (mg/dL)	11,7 (6,3)	11,0 (5,3)	0,694
Razão HDL (mg/dL)	1,9 (1,6)	1,9 (1,0)	0,138

HDL, Lipoproteína de alta densidade. Razão de HDL, HDL grande/HDL pequena. Valores apresentados em Média e Desvio Padrão. Comparação entre os grupos realizada por meio do teste t-Student para variáveis paramétricas e Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Valor de significância $p < 0,05$ mulheres sem menopausa vs mulheres com menopausa.

O **Gráfico 8**, ilustra as diferenças das subfrações de HDL entre mulheres pré menopausa e após menopausa, destacando percentuais maiores de HDL grande ($p=0,020$) para as mulheres pós menopausa.

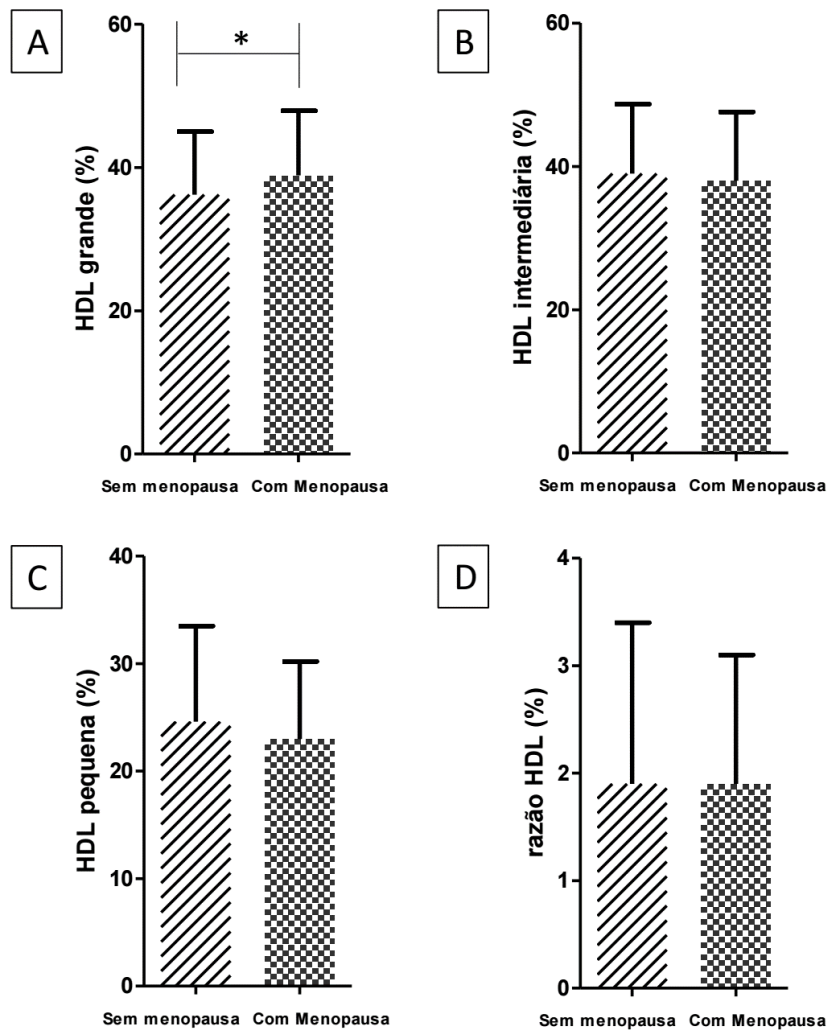


Gráfico 8. Comparação entre grupo mulheres sem menopausa vs grupo mulheres com menopausa na subfração HDL grande (%) [A], HDL intermediária (%) [B], HDL pequena (%) [C], razão de HDL [D]. HDL, Lipoproteína de alta densidade; Razão de HDL, HDL grande/HDL pequena. Valores apresentados em Média e Desvio Padrão. Comparação entre os grupos realizada por meio do teste t-Student para variáveis paramétricas e Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Valor de significância $p < 0,05$.

Foi realizada a regressão linear múltipla na amostra somente de mulheres com o objetivo de identificar associação entre a menopausa e as subfrações de LDL. Os resultados mostraram que tanto o modelo ajustado pela menopausa quanto o modelo ajustado pela menopausa e idade, não tiveram associação com as subfrações de LDL (Tabela 21).

Tabela 21. Regressão linear múltipla de subfrações LDL em mulheres pré e pós menopausa participantes do ISA – CAPITAL, 2015.

	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	R ² ajustado	β ajustado	p	R ² ajustado	β ajustado	p	R ² ajustado	β ajustado	p
LDL grande (%)	0,023	-0,163	0,007	0,028	-0,121	0,128	0,034	0,098	0,100
LDL pequena (%)	-0,004	0,008	0,894	-0,006	-0,045	0,575	-0,008	0,043	0,481
LDL (nm)	0,001	-0,069	0,252	-0,001	0,046	0,567	-0,004	-0,024	0,694

LDL, Lipoproteína de Baixa Densidade; Modelo 1: bruto; Modelo 2: ajustado por idade e menopausa; Modelo 3: ajustado por idade, menopausa e IMC. Valor de significância $p < 0,05$.

Em relação às subfrações de HDL, após realizada a regressão linear múltipla, os resultados mostraram que após ajustes para idade e menopausa, houve associação positiva com HDL grande ($\beta=0,235$). Sendo que este modelo foi capaz de explicar em 2,4% da variabilidade da HDL grande ($R^2=0,024$; $p=0,003$). Estes resultados foram confirmados com associação inversa para HDL intermediária ($\beta=-0,184$; $R^2=0,018$; $p=0,022$) (**Tabela 22**).

Tabela 22. Regressão linear múltipla de subfrações HDL em mulheres pré e pós menopausa participantes do ISA – CAPITAL, 2015.

	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	R ² ajustado	β ajustado	p	R ² ajustado	β ajustado	p	R ² ajustado	β ajustado	p
HDL grande (%)	-0,004	0,006	0,919	0,024	0,235	0,003	0,027	0,080	0,178
HDL intermediária (%)	0,003	0,080	0,183	0,018	-0,184	0,022	0,015	-0,011	0,854
HDL pequena (%)	0,006	-0,100	0,098	0,004	-0,044	0,588	0,007	-0,081	0,178

HDL, Lipoproteína de Alta Densidade; Modelo 1: bruto; Modelo 2: ajustado por idade e menopausa; Modelo 3: ajustado por idade, menopausa e IMC. Valor de significância $p < 0,05$.

Nossos resultados demonstraram que as mulheres no período pós menopausa tiveram piora do perfil lipoproteico com diminuição no percentual de LDL grande quando comparadas com as mulheres no período pré menopausa (17,6% vs 14,6%; $p=0,001$) (**Tabela 19**). Assim como as mulheres no período pós menopausa tiveram

piora do perfil lipídico clássico com aumento do IMC ($p=0,025$), CC ($p<0,001$), glicose ($p<0,001$), PAS ($p<0,001$), PAD ($p=0,005$) e TG ($p<0,001$) (**Tabela 18**).

Além das alterações no perfil lipídico clássico, as subfrações de lipoproteínas sofrem mudança após a menopausa para um perfil lipídico mais aterogênico, consistindo em hipertrigliceridemia, concentrações mais baixas de HDL-c e sua subfração HDL-2, mas também concentrações mais elevadas das partículas HDL-3 e LDL pequenas. Mulheres na pós-menopausa tendem a ter um perfil lipídico que se torna mais aterogênico do que mulheres na pré-menopausa (GENTILE et al., 2019).

Além dessas alterações lipídicas, alguns estudos demonstraram modificações no tamanho e na densidade das partículas de lipoproteínas após a perda da produção hormonal ovariana. Assim como nos nossos resultados, os autores Li et al. (1996), avaliaram 72 mulheres na pré-menopausa ($41,2 \pm 6,5$ anos), 74 mulheres na pós-menopausa ($55,8 \pm 7,4$ anos) e 139 homens ($48,8 \pm 10,7$ anos). Os resultados mostraram que o estado de pós-menopausa foi associado a valores significativamente mais elevados de CT, TG, VLDL-c e LDL-c, assim como maiores concentrações de ApoB, ApoC III e ApoE e concentrações mais baixas de HDL-c. Além disso, nas mulheres na pré-menopausa, o tamanho médio da partícula de HDL era $8,91 \pm 0,3$ nm e o percentual da partícula de HDL grande era 86%. Após a menopausa, ambos diminuíram significativamente ($8,73 \pm 0,3$ nm e 66%, respectivamente) (LI et al., 1996). Em nosso estudo, após realizada a regressão linear múltipla, os resultados mostraram que com ajustes para idade e menopausa, houve associação positiva com HDL grande ($\beta=0,235$; $R^2=0,024$; $p=0,003$). Estes resultados foram confirmados com associação inversa para HDL intermediária ($\beta=-0,184$; $R^2=0,018$; $p=0,022$) (**Tabela 22**).

Anagnostis et al. (2015) em um estudo transversal avaliaram 515 mulheres na pré-menopausa ($32,4 \pm 6,4$ anos), 518 pós-menopausadas ($56,0 \pm 6$ anos) e que tinham idade média na menopausa de 48,9 anos e 800 homens ($46,6 \pm 8,4$ anos). Os autores analisaram o conteúdo das partículas HDL-2 e HDL-3 ajustados pelo HDL-c e identificaram que em comparação com as mulheres na pré-menopausa, as mulheres na pós-menopausa tiveram um perfil lipídico mais aterogênico com menores concentrações de HDL-2, mas nenhuma diferença no HDL-3. O LDL-c foi menor em mulheres na pós-menopausa do que nos homens. Este mesmo grupo de pesquisadores, já em 1993, havia identificado alterações nas concentrações das subfrações de partículas HDL em relação ao status da menopausa. A mudança do

estado de pré-menopausa para pós-menopausa foi associada a um aumento de 14% no CT, 12% no TG, 27% no LDL-c e de 7% na HDL-3, e um declínio de 7% no HDL-c e de 25% nas concentrações da HDL-2 (STEVENSON et al., 1993).

No estudo de Gentile et al. (2019) foi avaliada a relação entre a LDL pequena e densa em 228 mulheres na menopausa. Os autores identificaram associação positiva entre a LDL pequena e densa com aterosclerose prematura. Essas alterações explicam parcialmente o aumento do risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa.

Outro estudo com amostra transversal do Framingham Offspring, incluindo 1597 mulheres e 1533 homens, mostrou que na pós-menopausa em comparação com as mulheres na pré-menopausa, o aumento da concentração de LDL-c foi mantido após ajustes para idade e outros fatores de confusão. Partículas de LDL pequenas e densas, foram mais frequentes em mulheres na pós-menopausa, enquanto as LDL grandes estavam em menor concentração. Estima-se que 14-30% das mulheres na pós-menopausa têm predominância de partículas de LDL pequenas e densas em comparação com apenas 5-7% nas mulheres na pré-menopausa. Além disso, as concentrações de LDL-c e ApoB foram significativamente mais elevadas na pós-menopausa do que nas mulheres na pré-menopausa, indicando um efeito negativo da redução hormonal no metabolismo da partícula LDL. Uma concentração plasmática maior ou igual 125 mg/dL para ApoB pode estar associada a um risco aumentado de DCV (SCHAEFER et al., 1994).

Em mulheres na pós-menopausa, as partículas de HDL grandes normalmente estão diminuídas, com uma predominância de partículas de HDL pequenas e incorporadas com menos colesterol. Desta forma, a partícula de HDL não realiza adequadamente o transporte reverso de colesterol, contribuindo para o aumento das concentrações séricas de CT. Um estudo de coorte com 541 mulheres saudáveis de meia-idade na pré-menopausa acompanhadas durante a menopausa mostrou que mulheres na perimenopausa que se tornaram pós-menopausadas apresentaram um declínio na concentração de HDL-2 (de 20,6 para 16,7 mg/dL, respectivamente) e um aumento gradual na concentração LDL-c (MATTHEWS et al., 1994).

Diferentemente deste estudo dos autores Matthews et al. (1994). citado anteriormente, nossos resultados não demonstraram piora significada da HDL pequena (11mg/dL vs 11,5mg/dL) e da razão de HDL (1,9mg/dL vs 1,9mg/dL) em

mulheres na pós-menopausa quando comparadas com mulheres adultas na pré-menopausa, respectivamente.

Entretanto o período pós-menopausa, normalmente está associado há aumento das concentrações de LDL-c e VLDL-c e, conseqüentemente, a maiores proporções de LDL pequenas e densas. No período pós-menopausa, a afinidade do colesterol com o receptor hepático de LDL está reduzida e o LDL-c fica mais suscetíveis à oxidação, transporte trans-endotelial e maior deposição na parede arterial (FONSECA et al., 2017).

O estrogênio promove aumento do número de receptores de LDL-c no tecido hepático, juntamente com a produção hepática de lipoproteínas ricas em TG (TRL). Alguns autores propuseram que a falta de estrogênio após a menopausa contribui para hipertrigliceridemia, baixo HDL-c e predomínio de partículas de LDL pequenas e densas. Este perfil lipídico é encontrado em 15–25% das mulheres na pós-menopausa e pode em parte ser responsável pelo aumento do risco cardiovascular (SPENCER et al., 1997).

Uma análise de 286 mulheres pós-menopausadas (idade média = 61.7 anos) do estudo *Healthy Women* confirmou a associação independente de LDL pequena e densa com maior risco de DC, sugerindo um benefício da adição da mensuração de subfrações da lipoproteína como preditivo para DCV neste subconjunto de indivíduos (MACKEY et al., 2002).

Recentemente o estudo ELSA, identificou uma deterioração do perfil lipídico após a menopausa, contribuindo para o aumento do risco cardiovascular. Após avaliar 1916 mulheres, os autores obtiveram como resultados, a associação da menopausa com o aumento da VLDL3-c [$\beta = 1,72\text{mg/dL}$ (95%IC 0,69–2,76)], das partículas remanescentes ricas em TG (TRL-c) [$\beta = 5,58\text{mg/dL}$ (95%IC 2,91–8,25)] e da soma de LDL-1 com LDL-2 [$\beta = 4,84\text{mg/dL}$ (95%IC 0,07–9,62)], independentemente de idade, escolaridade, raça, obesidade central, hipertensão, diabetes, atividade física, tabagismo e etilismo (FONSECA et al., 2019).

Em nosso estudo, identificamos piora do perfil lipídico clássico e de subfrações lipoproteicas em mulheres na pós-menopausa quando comparadas com mulheres na pré-menopausa.

5.6 CAPÍTULO 5. PERFIL DAS LIPOPROTEINAS E SUBFRAÇÕES LIPOPROTEICAS ENTRE ETNIAS

Em relação à etnia, os indivíduos brancos apresentaram valores maiores para idade ($p < 0,001$), IMC ($p = 0,005$), CC ($p = 0,001$), glicose ($p = 0,015$) e TG ($p = 0,010$), o que demonstrou um perfil lipídico clássico mais aterogênico entre os mesmos. Em relação ao risco cardiovascular, os indivíduos brancos apresentaram maior frequência de alto risco cardiovascular tanto pelo Escore de Framingham (EFH-RCV) ($p = 0,016$) quanto pelo Escore da Funcionalidade de HDL (EFH-RCV) ($p = 0,003$) quando comparados com indivíduos pardos e pretos (**Tabela 23**).

Tabela 23. Parâmetros clínicos, antropométricos e perfil lipídico clássico de indivíduos de todas as faixas etárias e gêneros participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo etnia.

	Branco (n=404)	Pardo e Preto (n=362)	<i>p</i>
Idade (anos)	45,1 (23,3)	37,9 (22,6)	<0,001
IMC (Kg/m ²)	25,8 (5,7)	24,8 (6,3)	0,005
CC (cm)	91,0 (16,0)	87,4 (16,4)	0,001
Glicose (mg/dL)	103,4 (31,3)	100,1 (32,7)	0,015
PAS (mmHg)	128,1 (19,8)	127,6 (21,9)	0,243
PAD (mmHg)	75,7 (10,5)	75,7 (12,0)	0,864
TG (mg/dL)	121,2 (90,8)	110,8 (67,7)	0,010
CT (mg/dL)	170,0 (40,3)	170,4 (44,8)	0,781
LDL-c (mg/dL)	100,8 (35,3)	103,3 (38,1)	0,564
HDL-c (mg/dL)	45,1 (13,6)	44,5 (13,8)	0,626
ERF-DCV (n/%)			
Baixo	63 (34,3)	45 (34,1)	0,083
Intermediário	55 (29,9)	46 (34,8)	0,371
Alto	66 (35,9)	41 (31,1)	0,016
EFH-RCV (n/%)			
Baixo	79 (41,4)	57 (42,2)	0,059
Intermediário	37 (19,4)	35 (25,9)	0,814
Alto	75 (39,3)	43 (31,9)	0,003

IMC, Índice Massa Corpórea; CC, Circunferência de Cintura; PAS, Pressão Arterial Sistêmica; PAD, Pressão Arterial Diastólica; TG, Triglicérides; CT, Colesterol Total; LDL, Lipoproteína de baixa densidade; HDL, Lipoproteína de alta densidade. Valores apresentados em Média e Desvio Padrão. Comparação entre os grupos realizada por meio do teste t-Student para variáveis paramétricas, Mann-Whitney para variáveis não paramétricas e χ^2 para variáveis qualitativas. Valor de significância $p < 0,05$ branco vs pardo e preto.

As análises de subfrações da LDL, não apresentaram diferenças significativas (Tabela 24).

Tabela 24. Subfrações de LDL e suas razões de indivíduos de todas as faixas etárias e gêneros participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo etnia.

	Branco (n=404)	Pardo e Preto (n=362)	<i>p</i>
VLDL (%)	25,9 (9,1)	25,4 (9,2)	0,412
IDL-C (%)	9,0 (5,2)	9,0 (5,5)	0,846
IDL-B (%)	13,0 (6,5)	12,0 (5,3)	0,263
IDL-A (%)	9,5 (4,2)	9,1 (3,8)	0,418
LDL-1 (%)	10,2 (4,1)	10,5 (4,5)	0,453
LDL-2 (%)	6,0 (3,7)	6,2 (3,9)	0,767
LDL-3 (%)	2,1 (2,5)	2,2 (2,5)	0,553
LDL-4 (%)	0,7 (1,7)	0,8 (1,5)	0,271
LDL-5 (%)	0,2 (0,9)	0,3 (0,9)	0,290
LDL-6 (%)	0,1 (0,6)	0,1 (0,6)	0,967
LDL-7 (%)	0,1 (1,4)	0,1 (1,3)	0,477
LDL grande (%)	16,2 (6,4)	16,7 (7,4)	0,482
LDL pequena (%)	3,3 (5,5)	3,4 (5,5)	0,471
Razão LDL (%)	10,2 (7,2)	10,0 (7,4)	0,533
VLDL (mg/dL)	43,7 (18,7)	43,3 (19,7)	0,617
IDL-C (mg/dL)	15,3 (9,6)	15,5 (10,5)	0,679
IDL-B (mg/dL)	21,8 (11,7)	20,2 (9,9)	0,218
IDL-A (mg/dL)	16,0 (7,7)	15,5 (7,5)	0,325
LDL-1 (mg/dL)	17,6 (8,5)	18,1 (9,4)	0,688
LDL-2 (mg/dL)	10,6 (7,7)	10,9 (8,4)	0,870
LDL-3 (mg/dL)	3,8 (4,8)	3,8 (4,7)	0,521
LDL-4 (mg/dL)	1,3 (3,5)	1,3 (2,7)	0,291
LDL-5 (mg/dL)	0,4 (1,9)	0,4 (1,6)	0,294
LDL-6 (mg/dL)	0,2 (1,2)	0,2 (1,1)	0,840
LDL-7 (mg/dL)	0,3 (3,8)	0,3 (2,7)	0,481
Tamanho LDL (nm)	267,4 (7,3)	266,6 (15,9)	0,618
LDL grande (mg/dL)	28,1 (14,3)	29,0 (16,3)	0,793
LDL pequena (mg/dL)	6,0 (11,9)	6,0 (10,3)	0,407
Razão LDL (mg/dL)	10,9 (8,1)	10,5 (8,5)	0,361

LDL, Lipoproteína de baixa densidade; Razão de LDL, LDL grande/LDL pequena. Valores apresentados em Média e Desvio Padrão. Comparação entre os grupos realizada por meio do teste t-Student para variáveis paramétricas e Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Valor de significância $p < 0,05$ branco vs pardo e preto.

Os **Gráficos 9 e 10**, ilustram a distribuição, segundo a etnia, de subfrações da LDL e HDL, respectivamente. Ambas não apresentaram diferenças significativas.

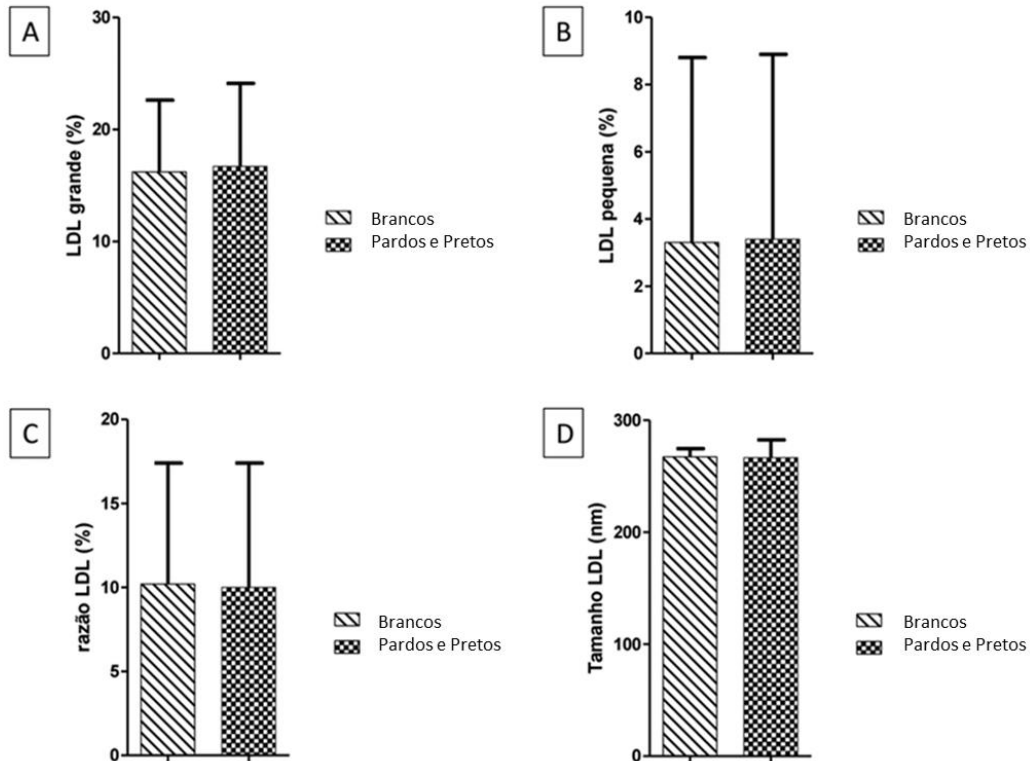


Gráfico 9. Comparação entre grupo branco vs pardo e preto na subfração LDL grande (%) [A], LDL pequena (%) [B], razão LDL (%) [C], tamanho de LDL [D]. LDL, Lipoproteína de baixa densidade; Razão de LDL, LDL grande/LDL pequena. Valores apresentados em Média e Desvio Padrão. Comparação entre os grupos realizada por meio do teste t-Student para variáveis paramétricas e Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Valor de significância $p < 0,05$.

Em relação às subfrações de HDL, os resultados demonstraram valores percentuais menores de HDL-4 ($p=0,043$) no grupo de indivíduos pardos e negros (**Tabela 25**). Estes resultados reiteram o perfil mais aterogênico para o grupo de indivíduos brancos.

Tabela 25. Subfrações de HDL e suas razões de indivíduos de todas as faixas etárias e gênero participantes do ISA – CAPITAL, 2015, segundo etnia.

	Branco (n=404)	Pardo e Preto (n=362)	<i>p</i>
HDL-1 (%)	22,1 (6,4)	22,2 (6,8)	0,968
HDL-2 (%)	8,3 (2,6)	8,3 (2,7)	0,481
HDL-3 (%)	7,0 (2,4)	6,6 (2,6)	0,078
HDL-4 (%)	9,3 (3,5)	8,9 (3,6)	0,043
HDL-5 (%)	8,6 (3,3)	8,6 (3,5)	0,882
HDL-6 (%)	14,4 (5,8)	14,5 (5,6)	0,828
HDL-7 (%)	6,1 (3,7)	6,0 (3,0)	0,743
HDL-8 (%)	6,6 (3,4)	6,6 (3,2)	0,882
HDL-9 (%)	5,5 (3,1)	5,6 (3,1)	0,530
HDL-10 (%)	12,0 (9,0)	12,3 (8,2)	0,656
HDL grande (%)	37,4 (8,5)	37,2 (8,1)	0,755
HDL intermediária (%)	38,3 (9,4)	38,1 (8,6)	0,656
HDL pequena (%)	24,1 (9,4)	24,5 (7,7)	0,328
Razão HDL (%)	1,9 (1,4)	1,7 (0,9)	0,185
HDL-1 (mg/dL)	9,9 (3,7)	9,7 (3,7)	0,556
HDL-2 (mg/dL)	3,7 (1,6)	3,7 (1,6)	0,845
HDL-3 (mg/dL)	3,1 (1,5)	2,9 (1,4)	0,230
HDL-4 (mg/dL)	4,2 (2,5)	4,0 (2,3)	0,294
HDL-5 (mg/dL)	3,8 (1,9)	3,9 (1,9)	0,554
HDL-6 (mg/dL)	6,6 (3,7)	6,7 (3,9)	0,996
HDL-7 (mg/dL)	2,9 (2,1)	2,8 (2,1)	0,901
HDL-8 (mg/dL)	3,1 (2,0)	3,1 (2,2)	0,549
HDL-9 (mg/dL)	2,7 (2,2)	2,8 (2,3)	0,984
HDL-10 (mg/dL)	5,5 (5,6)	5,3 (4,3)	0,959
HDL grande (mg/dL)	16,8 (5,8)	16,3 (5,5)	0,343
HDL intermediária (mg/dL)	17,6 (7,8)	17,3 (8,0)	0,578
HDL pequena (mg/dL)	11,3 (7,2)	11,1 (5,6)	0,707
Razão HDL (mg/dL)	1,9 (1,3)	1,7 (0,9)	0,132

HDL, Lipoproteína de alta densidade. Razão de HDL, HDL grande/HDL pequena. Valores apresentados em Média e Desvio Padrão. Comparação entre os grupos realizada por meio do teste t-Student para variáveis paramétricas e Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Valor de significância $p < 0,05$ branco vs pardo e preto.

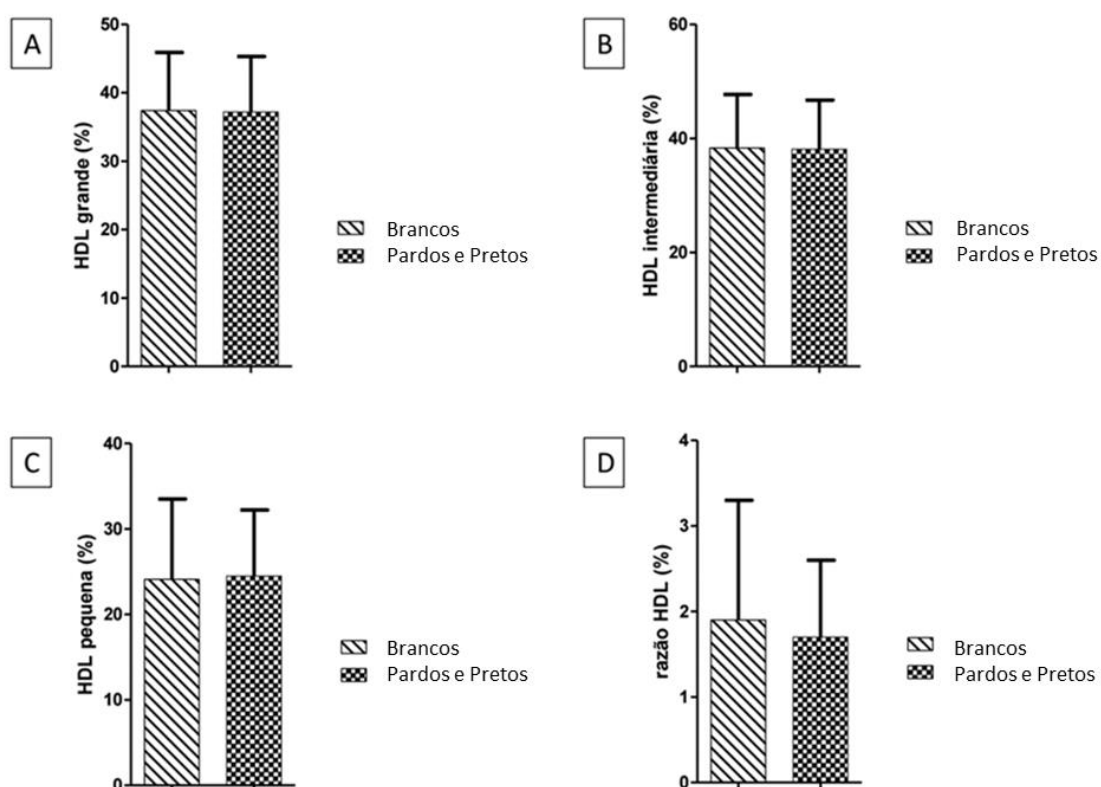


Gráfico 10. Comparação entre grupo de indivíduos branco vs pardo e preto na subfração HDL grande (%) [A], HDL intermediária (%) [B], HDL pequena (%) [C], razão de HDL [D]. HDL, Lipoproteína de alta densidade; Razão de HDL, HDL grande/HDL pequena. Valores apresentados em Média e Desvio Padrão. Comparação entre os grupos realizada por meio do teste t-Student para variáveis paramétricas e Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Valor de significância $p < 0,05$.

Foi realizada a regressão linear múltipla para a associação entre a etnia e as subfrações de LDL. O modelo que apresentou o melhor poder explicativo foi ajustado pela idade e IMC. Houve associação positiva para as subfrações de LDL grande ($\beta = 0,091$) e pequena ($\beta = 0,108$) e associação inversa com tamanho de partículas LDL ($\beta = -0,100$).

O modelo ajustado pela idade e IMC explicou a variabilidade de 0,6% para LDL grande, 1,4% para LDL pequena e 1,3% para tamanho de LDL (**Tabela 26**).

Tabela 26. Regressão linear múltipla de subfrações LDL em indivíduos, segundo etnia, participantes do ISA – CAPITAL, 2015.

	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	R ² ajustado	β ajustado	<i>p</i>	R ² ajustado	β ajustado	<i>p</i>	R ² ajustado	β ajustado	<i>p</i>
LDL grande (%)	0,000	0,037	0,316	0,000	0,029	0,433	0,006	0,091	0,012
LDL pequena (%)	-0,001	-0,002	0,957	0,003	0,078	0,033	0,014	0,108	0,003
LDL (nm)	0,001	-0,026	0,480	0,003	-0,051	0,162	0,013	-0,100	0,006

LDL, Lipoproteína de Baixa Densidade; Modelo 1: bruto; Modelo 2: ajustado pela etnia e idade; Modelo 3: ajustado pela etnia, idade e IMC. Valor de significância $p < 0,05$.

Em relação às subfrações de HDL, após realizada a regressão linear múltipla, os resultados mostraram que após ajustes para etnia, idade e IMC, houve associação positiva com HDL grande ($\beta=0,122$). Sendo que este modelo foi capaz de explicar em 1,3% da variabilidade da HDL grande ($R^2=0,013$; $p=0,001$). Estes resultados foram confirmados com associação inversa para HDL intermediária ($\beta=-0,073$; $R^2=0,002$; $p=0,046$) (**Tabela 27**).

Tabela 27. Regressão linear múltipla de subfrações HDL em indivíduos, segundo etnia, participantes do ISA – CAPITAL, 2015.

	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	R ² ajustado	β ajustado	<i>p</i>	R ² ajustado	β ajustado	<i>p</i>	R ² ajustado	β ajustado	<i>p</i>
HDL grande (%)	-0,001	-0,014	0,695	0,000	0,049	0,188	0,013	0,122	0,001
HDL intermediária (%)	-0,001	-0,018	0,628	-0,002	-0,005	0,893	0,002	-0,073	0,046
HDL pequena (%)	0,000	0,027	0,454	0,000	-0,046	0,214	0,001	-0,050	0,171

HDL, Lipoproteína de Alta Densidade; Modelo 1: bruto; Modelo 2: ajustado pela etnia e idade; Modelo 3: ajustado pela etnia, idade e IMC. Valor de significância $p < 0,05$.

Os nossos resultados demonstraram que indivíduos brancos tiveram perfil lipídico clássico e subfrações lipoprotéicas mais aterogênicas quando comparados com os indivíduos pardos e pretos.

Uma hipótese para o fato da etnia preta, geralmente, ter um perfil lipídico menos aterogênico, seria a distribuição do tecido adiposo visceral. Baseados nessa hipótese, Despre's et al. (2000) comparou o tecido adiposo visceral, a atividade de LPL, os lipídios plasmáticos em 247 homens e 240 mulheres brancas contra uma amostra de 93 homens pretos e 143 mulheres pretas (uma sub-amostra do estudo HERITAGE Family Study). Após analisar o CT, LDL-c, TG, HDL-c, ApoB e subfrações de HDL (HDL-2 e HDL-3), não encontraram nenhuma diferença na gordura corporal total média entre os dois grupos. Entretanto os homens brancos tinham mais tecido adiposo visceral do que os homens pretos ($p < 0,001$). Apesar de as mulheres pretas apresentarem maior teor de gordura corporal do que as brancas, as pretas apresentaram níveis de tecido adiposo visceral semelhantes aos das brancas, sugerindo menor suscetibilidade à obesidade visceral em mulheres pretas. Este acúmulo mais baixo de tecido adiposo visceral em pretos foi acompanhado por concentrações significativamente reduzidas de ApoB e de CT/HDL-c, bem como concentrações mais elevadas de HDL-c no plasma ($p < 0,05$) em comparação com indivíduos brancos. Independentemente do sexo, as atividades da lipase hepática (LH) plasmática pós-heparina mais altas e da LPL mais baixas foram encontradas em brancos, resultando em uma razão LH/LPL duas vezes maior em brancos do que em pretos ($p < 0,005$). Embora diferenças nas concentrações de lipoproteínas tenham sido observadas entre brancos e pretos, os resultados das análises de regressão múltipla revelaram que após o controle das variáveis (tecido adiposo corporal, tecido adiposo visceral, LPL, LH e idade), a etnia teve apenas uma pequena contribuição para a variação nas concentrações de lipoproteínas plasmáticas. Assim, os autores concluíram que as concentrações mais elevadas de HDL-c e o perfil de lipoproteína plasmática geralmente mais cardioprotetor encontrado em indivíduos pretos vs brancos com obesidade abdominal são explicados, pelo menos em parte, por uma menor deposição de tecido adiposo visceral e uma atividade mais elevada da LPL no plasma de indivíduos pretos.

No nosso estudo, os indivíduos brancos apresentaram maior deposição de tecido adiposo visceral, avaliado através da CC (91,0cm vs 87,4cm; $p < 0,001$) do que os indivíduos pardos e pretos (**Tabela 23**).

Com o objetivo de examinar diferentes grupos étnicos quanto à associação de subfrações lipoprotéicas com incidência de diabetes tipo 2, os autores Gadgil et al. (2023), avaliaram 5 grupos étnicos provenientes do Estudo “Mediadores da Aterosclerose em Sul-asiáticos que vivem na América (MASALA)” e o do Estudo “Multi-étnico de Aterosclerose (MESA)”. A amostra foi constituída por 4.474 indivíduos de ambos os sexos com idade média de 62 anos. Após as análises de regressão, os autores concluíram que maiores concentrações de HDL-1 (grande) estavam inversamente associadas com a incidência de Diabetes Mellitus tipo 2, porém sem diferenças significativas por grupos étnicos.

Utilizando amostras do mesmo estudo MESA mas com resultados diferentes, os autores Wang et al. (2017) avaliaram as concentrações de subfrações lipoprotéicas em 4 grupos étnicos distintos, sendo eles: Americanos Europeus, Americanos Africanos, Americanos Hispânicos e Americanos Chineses. Os valores das subfrações lipoprotéicas diferiram significativamente de acordo com a etnia autorreferida. As concentrações de LDL grande foram maiores no grupo Americanos Europeus e apresentou diferença significativa com o grupo Americanos Hispânicos. O grupo Americanos Hispânicos, apresentou as maiores concentrações de LDL pequena com diferença significativa entre os grupos Americanos Europeus e Americanos Africanos. Em relação à HDL, o grupo Americanos Africanos apresentou maiores concentrações de HDL grande com diferença significativa entre os grupos Americanos Europeus, Americanos Hispânicos e Americanos Chineses. As maiores concentrações de HDL pequena foram observadas no grupo de Americanos Chineses com diferenças significativas entre os grupos Americanos Europeus, Americanos Africanos e Americanos Hispânicos. Os autores concluíram que as diferenças observadas podem ser decorrentes de influências genéticas não identificadas nas lipoproteínas em grupos étnicos com ancestrais genéticos diferentes, ou a outros fatores, como interações gene-ambiente.

Conforme descrito pelos estudos, tanto fatores genéticos quanto ambientais influenciam características étnicas específicas, podendo haver variabilidade de acordo com o País e cultura nos quais os indivíduos estão inseridos.

Em nosso estudo foi identificado um perfil lipídico clássico, assim com subfrações LDL e subfrações HDL, mais aterogênico entre os indivíduos brancos da população estudada.

6. CONCLUSÃO

Após realizadas as análises de subfrações de LDL e HDL na sub amostra do Estudo Populacional ISA-CAPITAL Nutrição-2015, foi possível identificar que a amostra estava distribuída de forma semelhante quanto ao sexo e a faixa etária e que a maioria apresentava dislipidemia seguida de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus. Observou-se que a maioria dos adolescentes, adultos e idosos encontravam-se eutróficos. Entretanto ao agrupar os indivíduos com sobrepeso e obesidade, observou-se que um terço dos adolescentes tinham excesso de peso, enquanto dois terços dos adultos e quase metade dos idosos encontravam-se com excesso de peso. Nas três faixas etárias apresentadas, o sexo feminino foi o que apresentou maior frequência de obesidade.

Tendo em vista o objetivo de avaliar a influência da menopausa, idade, etnia e do sexo sobre as subfrações lipoproteicas, nosso estudo identificou que entre os adolescentes, as meninas apresentaram melhor perfil de subfração LDL grande% do que os meninos. Em relação aos indivíduos adultos, foi identificado um perfil mais aterogênico entre homens, com maior percentual de LDL pequena, quando comparados às mulheres. Na população idosa, os resultados demonstraram que apesar do avanço da idade, as idosas quando comparadas aos idosos possuíam maior concentração LDL grande. As mulheres idosas tiveram uma piora das subfrações lipoproteicas se comparadas com as mulheres adultas, se aproximando ao perfil mais aterogênico encontrado entre os homens. Entretanto, quando pareadas por homens de mesma idade, as mulheres idosas, ainda assim, demonstraram um perfil menos aterogênico do que os homens idosos. Quanto à menopausa, foi identificado que as mulheres no período pós menopausa tiveram piora do perfil lipídico clássico e do perfil lipoproteico com diminuição de LDL grande% quando comparadas com as mulheres no período pré menopausa. Também foi possível identificar que os indivíduos de etnia branca apresentaram perfil lipídico clássico e subfração de HDL grande mais aterogênico quando comparado aos indivíduos pardos e pretos. Sendo assim concluímos que, nessa população estudada, a menopausa, o avanço da idade, a etnia branca e o sexo masculino foram influenciadores para maior aterogenicidade do perfil lipídico clássico e subfrações lipoproteicas. Desta forma este estudo

contribuiu para identificar fatores que possam favorecer o diagnóstico e manejo primário quanto aos riscos associados às doenças cardiovasculares.

7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após realizadas as análises estatísticas e avaliado os resultados de subfrações de LDL e HDL na sub amostra do Estudo Populacional ISA-CAPITAL Nutrição-2015, foi possível identificar que os estudos realizados utilizando análises com subfrações lipoproteicas não possuem um método de referência para determinar as subfrações lipoproteicas ou uma padronização dos diferentes métodos disponíveis, dificultando a comparação entre os estudos e identificação de resultados semelhantes. Além disso, a coleta de dados bioquímicos não considerou análises de PCR e FSH que poderiam corroborar com os critérios de classificação para inflamação e menopausa, respectivamente.

Diante desse contexto, consideramos importante que mais estudos populacionais analisem as subfrações LDL e HDL, deixando as pesquisas mais robustas. Esse conjunto de resultados contribuem para aumentar as evidências científicas sobre o papel e relevância da análise de subfrações lipoproteicas contribuindo para a inclusão do monitoramento das subfrações lipoproteicas à rotina clínica.

8. REFERÊNCIAS

ABBOTT, R. D.; GARRISON, R. J.; WILSON, P. W.; EPSTEIN, F. H. *et al.* Joint distribution of lipoprotein cholesterol classes. The Framingham study. **Arteriosclerosis**, 3, n. 3, p. 260-272, 1983 May-Jun 1983.

ABEGUNDE, D. O.; MATHERS, C. D.; ADAM, T.; ORTEGON, M. *et al.* The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. **Lancet**, 370, n. 9603, p. 1929-1938, Dec 2007.

ADORNI, M. P. *et al.* The roles of different pathways in the release of cholesterol from macrophages. **J Lipid Res**, v. 48, n. 11, p. 2453-62, Nov 2007.

ALDIN, M. N.; ESTEVEZ, D. G.; MIYAMOTO, S.; FIGUEIREDO, A. M. *et al.* Omega-3 Fatty Acids Improve Size of Lipoproteins and Decrease Electronegative Low-Density Lipoprotein [Ldl(-)] of Brazilian Adults. **J Hum Nutr Food Sci**, 5, p. 1107, jun 2017.

AMBIKAI RAJAH, A.; WALSH, E.; TABATABAEI-JAFARI, H.; CHERBUIN, N. Fat mass changes during menopause: a metaanalysis. **Am J Obstet Gynecol**, 221, n. 5, p. 393-409.e350, 11, 2019.

ANAGNOSTIS, P.; STEVENSON, J. C.; CROOK, D.; JOHNSTON, D. G. *et al.* Effects of menopause, gender and age on lipids and high-density lipoprotein cholesterol subfractions. **Maturitas**, 81, n. 1, p. 62-68, May 2015.

ANAGNOSTIS, P.; STEVENSON, J. C.; CROOK, D.; JOHNSTON, D. G. *et al.* Effects of gender, age and menopausal status on serum apolipoprotein concentrations. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 85, n. 5, p. 733-740, Nov 2016.

AQUINO, E. M.; BARRETO, S. M.; BENSENOR, I. M.; CARVALHO, M. S. *et al.* Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. **Am J Epidemiol**, 175, n. 4, p. 315-324, Feb 15 2012.

ARORA, S.; KASSARJIAN, Z.; KRASINSKI, S. D.; CROFFEY, B. *et al.* Effect of age on tests of intestinal and hepatic function in healthy humans. **Gastroenterology**, 96, n. 6, p. 1560-1565, Jun 1989.

ASZTALOS, B. F. *et al.* Differential effects of HDL subpopulations on cellular ABCA1- and SR-BI-mediated cholesterol efflux. **J Lipid Res**, v. 46, n. 10, p. 2246-53, Oct 2005.

BABOR, T.; HIGGINS-BIDDLE, J.C.; SAUNDERS, J.B.; MONTEIRO, M.G. AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test. **Guidelines for Use in Primary Health Care**; Department of Mental Health and Substance Dependence, World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2001.

BAIGENT, C.; KEECH, A.; KEARNEY, P. M.; BLACKWELL, L. *et al.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. **Lancet**, 366, n. 9493, p. 1267-1278, Oct 2005.

BARTER, P. *et al.* High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. *Atherosclerosis*, v. 168, n. 2, p. 195-211, Jun 2003.

BARTOS, V.; GROH, J. The effect of repeated stimulation of the pancreas on the pancreatic secretion in young and aged men. **Gerontol Clin (Basel)**, 11, n. 1, p. 56-62, 1969.

BARROSO *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial 2020. **Arq Bras Cardiol**, 116, n. 3, p. 516-658, 2021.

BAUMAN, C. D.; BAUMAN, J. M.; MOURÃO, D. M.; PINHO L.; *et al.* Dyslipidemia prevalence in adolescents in public schools. **Rev Bras Enferm**, 73, n. 3, p. e20180523, 2020.

BENJAMIN, E. J.; BLAHA, M. J.; CHIUVE, S. E.; CUSHMAN, M. *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**, 135, n. 10, p. e146-e603, 03 2017.

BITTNER, V. Menopause, age, and cardiovascular risk: a complex relationship. **J Am Coll Cardiol**, 54, n. 25, p. 2374-2375, Dec 2009.

BLAAK, E. Gender differences in fat metabolism. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, 4, n. 6, p. 499-502, Nov 2001.

BLANKENBERG, S.; BARBAUX, S.; TIRET, L. Adhesion molecules and atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 170, n. 2, p. 191-203, Oct 2003.

BONITHON-KOPP, C.; SCARABIN, P. Y.; DARNE, B.; MALMEJAC, A. *et al.* Menopause-related changes in lipoproteins and some other cardiovascular risk factors. **Int J Epidemiol**, 19, n. 1, p. 42-48, Mar 1990.

BRASIL. **CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE - RESOLUÇÃO Nº 292. 08 DE JULHO DE 1999.**

BURLUTSKAYA, A. V.; TRIL, V. E.; POLISCHUK, L. V.; POKROVSKII, V. M. Dyslipidemia in pediatrician's practice. **Rev Cardiovasc Med**, 22, n. 3, p. 817-834, Sep 24 2021.

CANNON, C. P.; BLAZING, M. A.; GIUGLIANO, R. P.; MCCAGG, A. *et al.* Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. **N Engl J Med**, 372, n. 25, p. 2387-2397, Jun 2015.

CHOI, R.; LEE, S. G.; LEE, E. H. Lipoprotein(a) in the Korean Pediatric Population Visiting Local Clinics and Hospitals. **Nutrients**, 14, n. 14, Jul 08 2022.

CHUNG, M.; LICHTENSTEIN, A. H.; IP, S.; LAU, J. *et al.* Comparability of methods for LDL subfraction determination: A systematic review. **Atherosclerosis**, 205, n. 2, p. 342-348, Aug 2009.

CÍFKOVÁ, R.; KRAJČOVIECHOVÁ, A. Dyslipidemia and cardiovascular disease in women. **Curr Cardiol Rep**, 17, n. 7, p. 609, Jul 2015.

COLDITZ, G. A.; WILLETT, W. C.; STAMPFER, M. J.; ROSNER, B. *et al.* Menopause and the risk of coronary heart disease in women. **N Engl J Med**, 316, n. 18, p. 1105-1110, Apr 1987.

COUILLARD, C.; BERGERON, N.; PRUD'HOMME, D.; BERGERON, J. *et al.* Gender difference in postprandial lipemia : importance of visceral adipose tissue accumulation. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 19, n. 10, p. 2448-2455, Oct 1999.

CRAIG, C. L.; MARSHALL, A. L.; SJÖSTRÖM, M.; BAUMAN, A. E. *et al.* International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. **Med Sci Sports Exerc**, 35, n. 8, p. 1381-1395, Aug 2003.

D'AGOSTINO R.B; VASAN R.S.; *et al.*, General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. **Circulation**, v.117, p. 743-753, 2008.

DE BACKER, G.; AMBROSIONI, E.; BORCH-JOHNSEN, K.; BROTONS, C. *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. **Eur Heart J**, 24, n. 17, p. 1601-1610, Sep 2003.

DE MARINIS, E.; MARTINI, C.; TRENTALANCE, A.; PALLOTTINI, V. Sex differences in hepatic regulation of cholesterol homeostasis. **J Endocrinol**, 198, n. 3, p. 635-643, Sep 2008.

DESPRÉS, J. P.; COUILLARD, C.; GAGNON, J.; BERGERON, J. *et al.* Race, visceral adipose tissue, plasma lipids, and lipoprotein lipase activity in men and women: the Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics (HERITAGE) family study. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 20, n. 8, p. 1932-1938, Aug 2000.

DOWLING, H. J.; FRIED, S. K.; PI-SUNYER, F. X. Insulin resistance in adipocytes of obese women: effects of body fat distribution and race. **Metabolism**, 44, n. 8, p. 987-995, Aug 1995.

DUAN, L. P.; WANG, H. H.; OHASHI, A.; WANG, D. Q. Role of intestinal sterol transporters Abcg5, Abcg8, and Npc111 in cholesterol absorption in mice: gender and age effects. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, 290, n. 2, p. G269-276, Feb 2006.

ELLMAN, N.; KESWELL, D.; COLLINS, M.; TOOTLA, M. *et al.* Ethnic differences in the association between lipid metabolism genes and lipid levels in black and white South African women. **Atherosclerosis**, 240, n. 2, p. 311-317, Jun 2015.

ERICSSON, S.; ERIKSSON, M.; VITOLS, S.; EINARSSON, K. *et al.* Influence of age

on the metabolism of plasma low density lipoproteins in healthy males. **J Clin Invest**, 87, n. 2, p. 591-596, Feb 1991.

ESPINOZA, J. L.; AGUILAR, M. E. H.; ABREU, G. E. A.; DURÁN, F. R. *et al.* El papel de los estrógenos y sus receptores en la prevención y promoción de enfermedades proliferativas de la glándula prostática. **Enneurobiología**, v.4, Disponível em: <http://www.uv.mx/enneurobiologia/vols/2013/8/8.html>.

EVANS, M. A.; TRIGGS, E. J.; CHEUNG, M.; BROE, G. A. *et al.* Gastric emptying rate in the elderly: implications for drug therapy. **J Am Geriatr Soc**, 29, n. 5, p. 201-205, May 1981.

FALUDI, A. A.; IZAR, M. C. O.; SARAIVA, J. F. K.; BIANCO, H. T. *et al.* **Arq Bras Cardiol**, 109, n. 6 Suppl 1, p. 1-31, Dec 2017.

FARHAT, M. Y.; LAVIGNE, M. C.; RAMWELL, P. W. The vascular protective effects of estrogen. **FASEB J**, 10, n. 5, p. 615-624, Apr 1996.

FAVARI, E. *et al.* Small discoidal pre-beta1 HDL particles are efficient acceptors of cell cholesterol via ABCA1 and ABCG1. **Biochemistry**, v. 48, n. 46, p. 11067-74, Nov 2009.

FISBERG, R. M.; SALES, C. H.; FONTANELLI, M. M.; PEREIRA, J. L. *et al.* 2015 Health Survey of São Paulo with Focus in Nutrition: Rationale, Design, and Procedures. **Nutrients**, 10, n. 2, Feb 01 2018.

FEINGOLD, K. R.; ANAWALT, B.; BLACKMAN, M. R.; BOYCE, A. *et al.* **Endotext. In**, 2000.

FERNANDES, C. E. *et al.* Amenorreia, Protocolos FEBRASCO. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. **Ginecologia**, 38, 2018.

FONSECA, M. I. H.; DA SILVA, I. T.; FERREIRA, S. R. G. Impact of menopause and diabetes on atherogenic lipid profile: is it worth to analyse lipoprotein subfractions to assess cardiovascular risk in women? **Diabetol Metab Syndr**, 9, p. 22, 2017.

FRAZIER-WOOD, A. C.; BORECKI, I. B.; FEITOSA, M. F.; HOPKINS, P. N. *et al.* Sex-specific associations between screen time and lipoprotein subfractions. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, 24, n. 1, p. 59-69, Feb 2014.

FREEDMAN, D. S.; OTVOS, J. D.; JEYARAJAH, E. J.; SHALAUROVA, I. *et al.* Sex and age differences in lipoprotein subclasses measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy: the Framingham Study. **Clin Chem**, 50, n. 7, p. 1189-1200, Jul 2004.

FREITAS, M. C. P. **Desenvolvimento de um escore de funcionalidade da lipoproteína de alta densidade (HDL) e sua associação com algoritmos de predição de risco cardiovascular e aterosclerose subclínica em indivíduos brasileiros**. 2015. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade São Paulo, 2015.

FRIED, S. K.; KRAL, J. G. Sex differences in regional distribution of fat cell size and lipoprotein lipase activity in morbidly obese patients. **Int J Obes**, 11, n. 2, p. 129-140, 1987.

GADGIL, M. D.; HERRINGTON, D. M.; SINGH, S. K.; KANDULA, N. R. *et al.* Association of lipoprotein subfractions with incidence of type 2 diabetes among five U.S. Race and Ethnic groups: The Mediators of Atherosclerosis in South Asians Living in America (MASALA) and Multi-Ethnic study of Atherosclerosis (MESA). **Diabetes Res Clin Pract**, 204, p. 110926, Oct 2023.

GARCEZ, M. R.; PEREIRA, J. L.; FONTANELLI, M. E. M.; MARCHIONI, D. M. *et al.* Prevalence of dyslipidemia according to the nutritional status in a representative sample of São Paulo. **Arq Bras Cardiol**, 103, n. 6, p. 476-484, Dec 2014.

GENTILE, M.; IANNUZZO, G.; MATTIELLO, A.; MAROTTA, G. *et al.* Association between Lp(a) and small dense LDL in menopausal women without metabolic syndrome. **Acta Cardiol**, 74, n. 3, p. 232-236, Jun 2019.

GOBAL, F. A.; MEHTA, J. L. Management of dyslipidemia in the elderly population. **The Adv Cardiovasc Dis**, 4, n. 6, p. 375-383, Dec 2010.

GOH, V. H.; TONG, T. Y.; MOK, H. P.; SAID, B. Differential impact of aging and gender on lipid and lipoprotein profiles in a cohort of healthy Chinese Singaporeans. **Asian J Androl**, 9, n. 6, p. 787-794, Nov 2007.

GRADY, D.; RUBIN, S. M.; PETITTI, D. B.; FOX, C. S. *et al.* Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. **Ann Intern Med**, 117, n. 12, p. 1016-1037, Dec 1992.

GRAVHOLT, C. H.; HJERRILD, B. E.; MOSEKILDE, L.; HANSEN, T. K. *et al.* Body composition is distinctly altered in Turner syndrome: relations to glucose metabolism, circulating adipokines, and endothelial adhesion molecules. **Eur J Endocrinol**, 155, n. 4, p. 583-592, Oct 2006.

GRAVHOLT, C. H.; JUUL, S.; NAERAA, R. W.; HANSEN, J. Morbidity in Turner syndrome. **J Clin Epidemiol**, 51, n. 2, p. 147-158, Feb 1998.

HEWITT, K. N.; BOON, W. C.; MURATA, Y.; JONES, M. E. *et al.* The aromatase knockout mouse presents with a sexually dimorphic disruption to cholesterol homeostasis. **Endocrinology**, 144, n. 9, p. 3895-3903, Sep 2003.

HILMER, S. N.; COGGER, V. C.; FRASER, R.; MCLEAN, A. J. *et al.* Age-related changes in the hepatic sinusoidal endothelium impede lipoprotein transfer in the rat. **Hepatology**, 42, n. 6, p. 1349-1354, Dec 2005.

HODSON, L.; BANERJEE, R.; RIAL, B.; ARLT, W. *et al.* Menopausal Status and Abdominal Obesity Are Significant Determinants of Hepatic Lipid Metabolism in Women. **J Am Heart Assoc**, 4, n. 10, p. e002258, Oct 2015.

HOLLANDER, D.; DADUFALZA, V. D. Aging-associated pancreatic exocrine

insufficiency in the unanesthetized rat. **Gerontology**, 30, n. 4, p. 218-222, 1984.

HOROWITZ, M.; MADDERN, G. J.; CHATTERTON, B. E.; COLLINS, P. J. *et al.* Changes in gastric emptying rates with age. **Clin Sci (Lond)**, 67, n. 2, p. 213-218, Aug 1984.

HOWARD, G.; SAFFORD, M. M.; MOY, C. S.; HOWARD, V. J. *et al.* Racial Differences in the Incidence of Cardiovascular Risk Factors in Older Black and White Adults. **J Am Geriatr Soc**, 65, n. 1, p. 83-90, 01 2017.

ISSA, J. S.; DIAMENT, J.; FORTI, N. [Postprandial lipemia: influence of aging]. **Arq Bras Cardiol**, 85, n. 1, p. 15-19, Jul 2005.

JASPERS, L.; DHANA, K.; MUKA, T.; MEUN, C. *et al.* Sex Steroids, Sex Hormone-Binding Globulin and Cardiovascular Health in Men and Postmenopausal Women: The Rotterdam Study. **J Clin Endocrinol Metab**, 101, n. 7, p. 2844-2852, 07 2016.

JENSEN, J.; NILAS, L.; CHRISTIANSEN, C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. **Maturitas**, 12, n. 4, p. 321-331, Nov 1990.

JONES, M. E.; THORBURN, A. W.; BRITT, K. L.; HEWITT, K. N. *et al.* Aromatase-deficient (ArKO) mice have a phenotype of increased adiposity. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 97, n. 23, p. 12735-12740, Nov 2000.

JOUSILAHTI, P.; VARTIAINEN, E.; TUOMILEHTO, J.; PUSKA, P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. **Circulation**, 99, n. 9, p. 1165-1172, Mar 1999.

JULVE, J.; LLAVERIAS, G.; BLANCO-VACA, F.; ESCOLÀ-GIL, J. C. Seeking novel targets for improving in vivo macrophage-specific reverse cholesterol transport: translating basic science into new therapies for the prevention and treatment of atherosclerosis. **Curr Vasc Pharmacol**, 9, n. 2, p. 220-237, Mar 2011.

KANNEL, W. B.; HJORTLAND, M. C.; MCNAMARA, P. M.; GORDON, T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. **Ann Intern Med**, 85, n. 4, p. 447-452, Oct 1976.

KIM, C.; HALTER, J. B. Endogenous sex hormones, metabolic syndrome, and diabetes in men and women. **Curr Cardiol Rep**, 16, n. 4, p. 467, Apr 2014.

KIM, C.; KONG, S.; KRAUSS, R. M.; STANCZYK, F. Z. *et al.* Endogenous Sex Steroid Hormones, Lipid Subfractions, and Ectopic Adiposity in Asian Indians. **Metab Syndr Relat Disord**, 13, n. 10, p. 445-452, Dec 2015.

KONTUSH, A. HDL particle number and size as predictors of cardiovascular disease. **Front Pharmacol**, 6, p. 218, 2015.

KRASINSKI, S. D.; COHN, J. S.; SCHAEFER, E. J.; RUSSELL, R. M. Postprandial plasma retinyl ester response is greater in older subjects compared with younger

subjects. Evidence for delayed plasma clearance of intestinal lipoproteins. **J Clin Invest**, 85, n. 3, p. 883-892, Mar 1990.

KUPFER, R. M.; HEPPELL, M.; HAGGITH, J. W.; BATEMAN, D. N. Gastric emptying and small-bowel transit rate in the elderly. **J Am Geriatr Soc**, 33, n. 5, p. 340-343, May 1985.

LEBRÃO, M.L.; DUARTE, Y.A.O. SABE — Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento — **Projeto Sabe o Município de São Paulo**; Uma Abordagem Inicial; Organização Pan-Americana da Saúde: Brasília, Brazil, 2003.

LE COUTEUR, D. G.; COGGER, V. C.; MCCUSKEY, R. S.; DE CABO, R. *et al.* Age-related changes in the liver sinusoidal endothelium: a mechanism for dyslipidemia. **Ann N Y Acad Sci**, 1114, p. 79-87, Oct 2007.

LE COUTEUR, D. G.; FRASER, R.; COGGER, V. C.; MCLEAN, A. J. Hepatic pseudocapillarisation and atherosclerosis in ageing. **Lancet**, 359, n. 9317, p. 1612-1615, May 2002.

LE COUTEUR, D. G.; MCLEAN, A. J. The aging liver. Drug clearance and an oxygen diffusion barrier hypothesis. **Clin Pharmacokinet**, 34, n. 5, p. 359-373, May 1998.

LE ROMANCER, M.; POULARD, C.; COHEN, P.; SENTIS, S. *et al.* Cracking the estrogen receptor's posttranslational code in breast tumors. **Endocr Rev**, 32, n. 5, p. 597-622, Oct 2011.

LEMIEUX, I.; PASCOT, A.; TCHERNOF, A.; BERGERON, J. *et al.* Visceral adipose tissue and low-density lipoprotein particle size in middle-aged versus young men. **Metabolism**, 48, n. 10, p. 1322-1327, Oct 1999.

LEY, C. J.; LEES, B.; STEVENSON, J. C. Sex- and menopause-associated changes in body-fat distribution. **Am J Clin Nutr**, 55, n. 5, p. 950-954, May 1992.

LI, Z.; MCNAMARA, J. R.; FRUCHART, J. C.; LUC, G. *et al.* Effects of gender and menopausal status on plasma lipoprotein subspecies and particle sizes. **J Lipid Res**, 37, n. 9, p. 1886-1896, Sep 1996.

LIMA, C. T.; FREIRE, A. C.; SILVA, A. P.; TEIXEIRA, R. M. *et al.* Concurrent and construct validity of the audit in an urban brazilian sample. **Alcohol Alcohol**, 40, n. 6, p. 584-589, 2005 Nov-Dec 2005.

LIU, M. *et al.* Hepatic ABCA1 deficiency is associated with delayed apolipoprotein B secretory trafficking and augmented VLDL triglyceride secretion. **Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids**, v. 1862, n. 10 Pt A, p. 1035-1043, Oct 2017.

LUC, K.; SCHRAMM-LUC, A.; GUZIK, T. J.; MIKOLAJCZYK, T. P. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. **J Physiol Pharmacol**, 70, n. 6, Dec 2019.

MACKEY, R. H.; KULLER, L. H.; SUTTON-TYRRELL, K.; EVANS, R. W. *et al.*

Lipoprotein subclasses and coronary artery calcium in postmenopausal women from the healthy women study. **Am J Cardiol**, 90, n. 8A, p. 71i-76i, Oct 2002.

MAGKOS, F.; MITTENDORFER, B. Gender differences in lipid metabolism and the effect of obesity. **Obstet Gynecol Clin North Am**, 36, n. 2, p. 245-265, vii, Jun 2009.

MAGKOS, F.; PATTERSON, B. W.; MOHAMMED, B. S.; KLEIN, S. *et al.* Women produce fewer but triglyceride-richer very low-density lipoproteins than men. **J Clin Endocrinol Metab**, 92, n. 4, p. 1311-1318, Apr 2007.

MARINO, M.; DISTEFANO, E.; PALLOTTINI, V.; CAPORALI, S. *et al.* Activation of IP(3)-protein kinase C-alpha signal transduction pathway precedes the changes of plasma cholesterol, hepatic lipid metabolism and induction of low-density lipoprotein receptor expression in 17-beta-oestradiol-treated rats. **Exp Physiol**, 86, n. 1, p. 39-45, Jan 2001.

MARINO, M.; MASELLA, R.; BULZOMI, P.; CAMPESI, I. *et al.* Nutrition and human health from a sex-gender perspective. **Mol Aspects Med**, 32, n. 1, p. 1-70, Feb 2011.

MATSUDO, S.; ARAÚJO, T.; MTSUDO, V.; ANDRADE, D.; ANDRADE, E.; OLIVEIRA, L.C.; BRAGGION, G. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): Estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Atividade Física Saúde**, v. 6, p. 5-18, 2001.

MATTHAN, N. R.; JALBERT, S. M.; BARRETT, P. H.; DOLNIKOWSKI, G. G. *et al.* Gender-specific differences in the kinetics of nonfasting TRL, IDL, and LDL apolipoprotein B-100 in men and premenopausal women. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 28, n. 10, p. 1838-1843, Oct 2008.

MATTHEWS, J.; CELIUS, T.; HALGREN, R.; ZACHAREWSKI, T. Differential estrogen receptor binding of estrogenic substances: a species comparison. **J Steroid Biochem Mol Biol**, 74, n. 4, p. 223-234, Nov 2000.

MATTHEWS, K. A.; MEILAHN, E.; KULLER, L. H.; KELSEY, S. F. *et al.* Menopause and risk factors for coronary heart disease. **N Engl J Med**, 321, n. 10, p. 641-646, Sep 1989.

MATTHEWS, K. A.; WING, R. R.; KULLER, L. H.; MEILAHN, E. N. *et al.* Influence of the perimenopause on cardiovascular risk factors and symptoms of middle-aged healthy women. **Arch Intern Med**, 154, n. 20, p. 2349-2355, Oct 1994.

MERCURO, G.; ZONCU, S.; DRAGONI, F. Gender differences in cardiovascular risk factors. **Ital Heart J**, 4, n. 6, p. 363-366, Jun 2003.

MESSA, C.; NOTARNICOLA, M.; RUSSO, F.; CAVALLINI, A. *et al.* Estrogenic regulation of cholesterol biosynthesis and cell growth in DLD-1 human colon cancer cells. **Scand J Gastroenterol**, 40, n. 12, p. 1454-1461, Dec 2005.

MILLAR, J. S.; PACKARD, C. J. Heterogeneity of apolipoprotein B-100-containing lipoproteins: what we have learnt from kinetic studies. **Curr Opin Lipidol**, 9, n. 3, p. 197-202, Jun 1998.

MITTENDORFER, B.; PATTERSON, B. W.; KLEIN, S. Effect of sex and obesity on basal VLDL-triacylglycerol kinetics. **Am J Clin Nutr**, 77, n. 3, p. 573-579, Mar 2003.

MOSCA, L.; BENJAMIN E.J. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association. **Circulation**. v.123, n. 11, p. 1243-1262, 2011.

MUMFORD, S. L.; SCHISTERMAN, E. F.; SIEGA-RIZ, A. M.; BROWNE, R. W. *et al.* A longitudinal study of serum lipoproteins in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the BioCycle study. **J Clin Endocrinol Metab**, 95, n. 9, p. E80-85, Sep 2010.

MUSUNURU, K.; ORHO-MELANDER, M.; CAULFIELD, M. P.; LI, S. *et al.* Ion mobility analysis of lipoprotein subfractions identifies three independent axes of cardiovascular risk. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 29, n. 11, p. 1975-1980, Nov 2009.

NESTEL, P. J. RELATIONSHIP BETWEEN PLASMA TRIGLYCERIDES AND REMOVAL OF CHYLOMICRONS. **J Clin Invest**, 43, p. 943-949, May 1964.

OBESITY: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. **World Health Organ Tech Rep Ser**, 894, p. i-xii, 1-253, 2000.

ORGANIZATION, W. H.; (WHO). **Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles**. WHO, p. 223. 2018.

ORGANIZATION, W. H.; (WHO). **Noncommunicable Diseases progress monitor 2022**. Geneva: World Health Organization; 2022.

OSBORNE, C. K.; SCHIFF, R. Estrogen-receptor biology: continuing progress and therapeutic implications. **J Clin Oncol**, 23, n. 8, p. 1616-1622, Mar 2005.

PARISH, S.; OFFER, A.; CLARKE, R.; HOPEWELL, J. C. *et al.* Lipids and lipoproteins and risk of different vascular events in the MRC/BHF Heart Protection Study. **Circulation**, 125, n. 20, p. 2469-2478, May 2012.

REHRER, C. W.; KARIMPOUR-FARD, A.; HERNANDEZ, T. L.; LAW, C. K. *et al.* Regional differences in subcutaneous adipose tissue gene expression. **Obesity (Silver Spring)**, 20, n. 11, p. 2168-2173, Nov 2012.

REINEHR, T.; KIESS, W.; DE SOUSA, G.; STOFFEL-WAGNER, B. *et al.* Intima media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. **Metabolism**, 55, n. 1, p. 113-118, Jan 2006.

RIZZO, M.; BERNEIS, K.; ZELJKOVIC, A.; VEKIC, J. Should we routinely measure low-density and high-density lipoprotein subclasses? **Clin Lab**, 55, n. 11-12, p. 421-429, 2009.

ROSENBERG, L.; HENNEKENS, C. H.; ROSNER, B.; BELANGER, C. *et al.* Early menopause and the risk of myocardial infarction. **Am J Obstet Gynecol**, 139, n. 1, p.

47-51, Jan 1981.

SANTOSA, S.; JENSEN, M. D. Effects of male hypogonadism on regional adipose tissue fatty acid storage and lipogenic proteins. **PLoS One**, 7, n. 2, p. e31473, 2012.

SCHAEFER, E. J.; LAMON-FAVA, S.; COHN, S. D.; SCHAEFER, M. M. *et al.* Effects of age, gender, and menopausal status on plasma low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels in the Framingham Offspring Study. **J Lipid Res**, 35, n. 5, p. 779-792, May 1994.

SHAHAR, E.; FOLSOM, A. R.; SALOMAA, V. V.; STINSON, V. L. *et al.* Relation of hormone-replacement therapy to measures of plasma fibrinolytic activity. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. **Circulation**, 93, n. 11, p. 1970-1975, Jun 1996.

SIERVOGEL, R. M.; WISEMANDLE, W.; MAYNARD, L. M.; GUO, S. S. *et al.* Serial changes in body composition throughout adulthood and their relationships to changes in lipid and lipoprotein levels. The Fels Longitudinal Study. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 18, n. 11, p. 1759-1764, Nov 1998.

SPENCER, C. P.; GODSLAND, I. F.; STEVENSON, J. C. Is there a menopausal metabolic syndrome? **Gynecol Endocrinol**, 11, n. 5, p. 341-355, Oct 1997.

SPSS Inc. Released 2007. SPSS for Windows, Version 16.0. Chicago, SPSS Inc.

STAMPFER, M. J.; COLDITZ, G. A.; WILLETT, W. C.; MANSON, J. E. *et al.* Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. **N Engl J Med**, 325, n. 11, p. 756-762, Sep 1991.

STEVENSON, J. C.; CROOK, D.; GODSLAND, I. F. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. **Atherosclerosis**, 98, n. 1, p. 83-90, Jan 1993.

STRONG, K.; MATHERS, C.; LEEDER, S.; BEAGLEHOLE, R. Preventing chronic diseases: how many lives can we save? **Lancet**, 366, n. 9496, p. 1578-1582, 2005 Oct 29-Nov 4 2005.

SUGIYAMA, M. G.; AGELLON, L. B. Sex differences in lipid metabolism and metabolic disease risk. **Biochem Cell Biol**, 90, n. 2, p. 124-141, Apr 2012.

SVENDSEN, O. L.; HASSAGER, C.; CHRISTIANSEN, C. Age- and menopause-associated variations in body composition and fat distribution in healthy women as measured by dual-energy X-ray absorptiometry. **Metabolism**, 44, n. 3, p. 369-373, Mar 1995.

SWIGER, K. J.; MARTIN, S. S.; BLAHA, M. J.; TOTH, P. P. *et al.* Narrowing sex differences in lipoprotein cholesterol subclasses following mid-life: the very large database of lipids (VLDL-10B). **J Am Heart Assoc**, 3, n. 2, p. e000851, Apr 2014.

TALL, A. R. Plasma cholesteryl ester transfer protein. **J Lipid Res**, v. 34, n. 8, p. 1255-

74, Aug 1993.

VALDIVIESO, V.; PALMA, R.; WÜNKHAUS, R.; ANTEZANA, C. *et al.* Effect of aging on biliary lipid composition and bile acid metabolism in normal Chilean women. **Gastroenterology**, 74, n. 5 Pt 1, p. 871-874, May 1978.

VAN, P. L.; BAKALOV, V. K.; BONDY, C. A. Monosomy for the X-chromosome is associated with an atherogenic lipid profile. **J Clin Endocrinol Metab**, 91, n. 8, p. 2867-2870, Aug 2006.

XAVIER, H. T.; IZAR, M. C. O.; FARIA NETO, J. R.; ASSAD, M. H. *et al.* **Arq Bras Cardiol**, 101, n. 4 Suppl 1, Out 2013.

WALTER, M. Interrelationships among HDL metabolism, aging, and atherosclerosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 29, n. 9, p. 1244-1250, Sep 2009.

WEGENER, M.; BÖRSCH, G.; SCHAFFSTEIN, J.; LÜTH, I. *et al.* Effect of ageing on the gastro-intestinal transit of a lactulose-supplemented mixed solid-liquid meal in humans. **Digestion**, 39, n. 1, p. 40-46, 1988.

WIJNDAELE, K.; HEALY, G. N.; DUNSTAN, D. W.; BARNETT, A. G. *et al.* Increased cardiometabolic risk is associated with increased TV viewing time. **Med Sci Sports Exerc**, 42, n. 8, p. 1511-1518, Aug 2010.

WILLIAMS, C. M. Cardiovascular risk factors in women. **Proc Nutr Soc**, 56, n. 1B, p. 383-391, Mar 1997.

WILLIAMS, C. M. Lipid metabolism in women. **Proc Nutr Soc**, 63, n. 1, p. 153-160, Feb 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global Recommendations on Physical Activity for Health; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Growth Reference Data for 5–19 Years; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser, 894, p. i-xii, 1-253, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1995.

ZITNANOVA, I.; ORAVEC, S.; JANUBOVA, M.; KONARIKOVA, K. *et al.* Gender differences in LDL and HDL subfractions in atherogenic and nonatherogenic phenotypes. **Clin Biochem**, 79, p. 9-13, May 2020.

ZORE, T.; PALAFOX, M.; REUE, K. Sex differences in obesity, lipid metabolism, and inflammation-A role for the sex chromosomes? **Mol Metab**, 15, p. 35-44, 09 2018.

9 ANEXOS

ANEXO 9.1 ESCORE DE RISCO DE FRAMINGHAM – ERF

Escore de Risco de Framingham – ERF

Cálculo de estimativa de risco de desenvolvimento de DAC em 10 anos para homens:

Pontos	Idade	HDL	Colesterol total	Pressão Sistólica não tratada	Pressão Sistólica tratada	Fumo	Diabetes
-2		60+		<120			
-1		50-59					
0	30-34	45-49	<160	120-129	<120	Não	Não
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	<35	200-239	140-159	120-129		
3			240-279	160+	130-139		Sim
4			280+		140-159	Sim	
5	40-44				160+		
6	45-49						
7							
8	50-54						
9							
10	55-59						
11	60-64						
12	65-69						
13							
14	70-74						
15	75+						

Escore de Risco de Framingham – ERF

Pontos	% risco
≤ -3 ou menos	<1
-2	1.1
-1	1.4
0	1.6
1	1.9
2	2.3
3	2.8
4	3.3
5	3.9
6	4.7

7	5.6
8	6.7
9	7.9
10	9.4
11	11.2
12	13.2
13	15.6
14	18.4
15	21.6
16	25.3
17	29.4
18 +	>30

D'AGOSTINO R.B; VASAN R.S.; et al., General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation*, v.117, p. 743-753, 2008.

Cálculo de estimativa de risco de desenvolvimento de DAC em 10 anos para Mulheres:

Pontos	Idade	HDL	Colesterol total	Pressão Sistólica não tratada	Pressão Sistólica tratada	Fumo	Diabetes
< -3				<120			
-2		60+					
-1		50-59			<120		
0	30-34	45-49	<160	120-129		Não	Não
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	<35		140-149	120-129		
3			200-239		130-139	Sim	
4	40-44		240-279	150-159			Sim
5	45-49		208+	160+	140-149		
6					150-159		
7	50-54				160+		
8	55-59						
9	60-64						
10	65-69						
11	70-74						
12	75+						

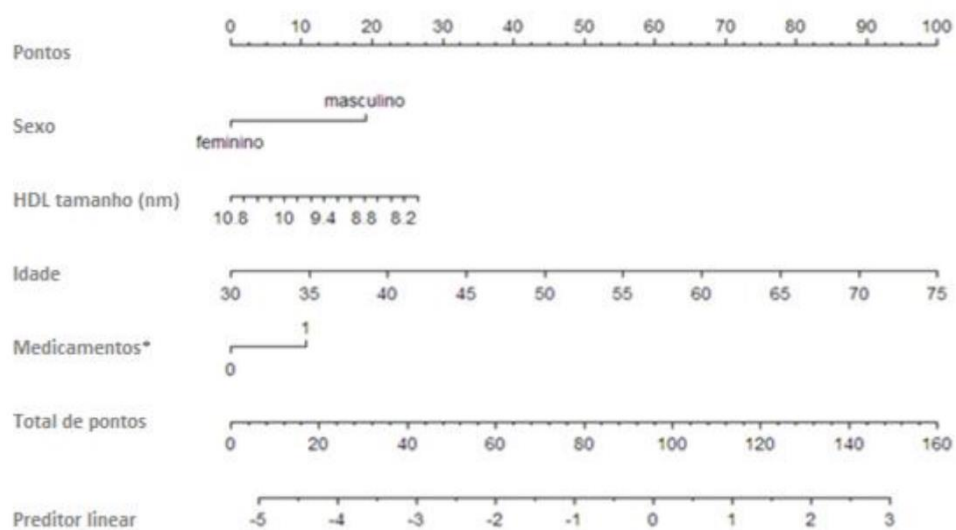
Escore de Risco de *Framingham* – ERF

Pontos	% risco
-2 ou menos	Abaixo de 1
-1	1.00
0	1.10
1	1.50
2	1.80
3	2.10
4	2.50
5	2.90
6	3.40
7	3.90
8	4.60
9	5.40
10	6.30
11	7.40
12	8.60
13	10.00
14	11.60
15	13.50
16	15.60
17	18.10
18	20.90
19	24
20	27.50
21 +	Acima de 30

MOSCA, L.; BENJAMIN E.J. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association. *Circulation*. v.123, n. 11, p. 1243-1262, 2011.

ANEXO 9.2 NOMOGRAMA PARA CÁLCULO DE RISCO POR ESCORE DE FUNCIONALIDADE DA HDL

O nomograma para a pontuação das variáveis no desenvolvimento do EFH foi projetado a partir do modelo final com o tamanho da HDL como parâmetro de funcionalidade da HDL e as suas variáveis de confusão como fatores de ajuste.



FREITAS, M. C. P. **Desenvolvimento de um escore de funcionalidade da lipoproteína de alta densidade (HDL) e sua associação com algoritmos de predição de risco cardiovascular e aterosclerose subclínica em indivíduos brasileiros.** 2015. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade São Paulo, 2015.

Pontuação do escore de funcionalidade da HDL preditor de aterosclerose subclínica de acordo com o Modelo Múltiplo final e o Nomograma.

Pontos	HDL grande (mg/dL)	Idade	Sexo	Medicamentos
0	$\geq 10,8$	≤ 30	Feminino	Sim
2	10,7 – 10,5			
4	10,4 – 10,3			
6	10,2 – 10,1			
8	10,0 – 9,9			
9	9,8 – 9,7			
11	9,6 – 9,5	30 - 35		Não
13	9,4 – 9,3			
15	9,2 – 9,1			
17	9,0 – 8,9			
19	8,8 – 8,7		Masculino	
21	8,6 – 8,5			
22		36 - 40		
23	8,4 – 8,3			
25	8,2 – 8,1			
26	$\leq 8,0$			
33		41 - 45		
44		46 - 50		
56		51 - 55		
67		56 - 60		
78		61 - 65		
89		66 - 70		
100		≥ 71		

Pontuação baseada no nomograma gerado a partir do Modelo Múltiplo final utilizando o tamanho da HDL (nm) como parâmetro de funcionalidade da HDL.

FREITAS, M. C. P. **Desenvolvimento de um escore de funcionalidade da lipoproteína de alta densidade (HDL) e sua associação com algoritmos de predição de risco cardiovascular e aterosclerose subclínica em indivíduos brasileiros**. 2015. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade São Paulo, 2015.

ANEXO 9.3 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

USP - FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FSP/USP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Influência da menopausa, da idade e do sexo sobre as lipoproteínas e suas subfrações sobre o risco cardiovascular global estimado por equações preditivas.

Pesquisador: NAGILA RAQUEL TEIXEIRA DAMASCENO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 52471920.3.0000.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP

Patrocinador Principal: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.059.428

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos “Apresentação do Projeto”, “Objetivos da Pesquisa” e “Avaliação de Riscos e Benefícios” foram retiradas do arquivo de informações básicas do projeto PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1676690.pdf, postado em 05/10/2021 e do projeto de pesquisa Projeto_Doutorado_Marlene_COEP_FSP2021.pdf, postado na mesma data .

Trata-se da 1.ª versão do projeto de pesquisa “Influência da menopausa, da idade e do sexo sobre as lipoproteínas e suas subfrações sobre o risco cardiovascular global estimado por equações Preditivas”, que corresponde ao Projeto de Doutorado com bolsa CAPES do Programa Pós-Graduação em Nutrição em Saúde Pública.

É um sub-projeto vinculado ao estudo ISA-Capital 2015, e tendo como suporte financeiro o projeto temático FAPESP (Proc No 2017/05125-7), sob a responsabilidade da Profa Dra Regina Fisberg.

A população do estudo foi composta por participantes elegíveis adolescentes, adultos e idosos de ambos os sexos, selecionados a partir do Estudo ISA-Capital 2015. Todos os indivíduos incluídos já passaram pelo processo de esclarecimento, e após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) se realizou a coleta de dados e por isso, o pesquisador pede dispensa do TCLE.

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 01.246-904
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3061-7779 **Fax:** (11)3061-7779 **E-mail:** coep@fsp.usp.br

USP - FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FSP/USP



Continuação do Parecer: 5.059.428

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a influência da menopausa, da idade (adolescentes, adultos e idosos) e do sexo sobre as subfrações lipoproteicas aterogênicas e sobre o risco cardiovascular global.

Objetivos Secundários:

- Caracterizar o perfil socioeconômico e clínico da população estudada;
- Avaliar o estado nutricional;
- Avaliar o perfil lipídico (colesterol total, LDL-C, HDL-C) e triacilgliceróis;
- Avaliar as subfrações lipoproteicas de LDL e HDL;-
- Estimar o risco cardiovascular global.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: "o estudo é transversal sem carácter de intervenção. As coletas de sangue já foram realizadas no projeto temático ISA Capital 2015, por esta razão não atribuímos riscos ao estudo".

Benefícios: "Os benefícios resultantes da realização deste estudo basearam-se na avaliação e identificação da aterogenicidade precoce das subfrações de partículas de LDL e HDL em uma amostra representativa da população de São Paulo e a avaliação que os fatores menopausa, sexo e idade exercem sobre risco cardiovascular dos mesmos".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo utilizará dados do Inquérito de Saúde de São Paulo 2015. Trata-se de um estudo transversal, de base populacional e amostra probabilística de residentes da cidade de São Paulo. Serão utilizados dados de participantes "ISA-CAPITAL 2015" que tiveram coleta de dados bioquímicos. A população do estudo (n = 901) será composta por amostras já coletadas nesse estudo principal de adolescentes, adultos e idosos de ambos os sexos. Terá suporte financeiro o projeto temático FAPESP.

Há anuência da pesquisadora principal do Temático para utilização destes dados pela doutoranda

A previsão de início das análises das amostras bioquímicas é 10/12/2020 e sua finalização é 10/12/2021

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações.

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

USP - FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FSP/USP



Continuação do Parecer: 5.059.428

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador envia carta, pedindo dispensa do TCLE. Entretanto, no arquivo Informações básicas do projeto, foi selecionada erroneamente a opção "não" para a pergunta: "Propõe dispensa do TCLE?". Nesse sentido, diante da justificativa adequada de pedido de dispensa TCLE, solicita-se ao pesquisador que faça a correção desta questão, caso seja submetida uma emenda futuramente, para a correta resposta a esta pergunta -"sim". Como isso não incide em óbice ético, não deixaremos o protocolo pendente por este motivo, mas recomendamos a correção quando oportuno (emenda, se necessário).

Não foram encontrados óbices éticos que impeçam a sua aprovação deste protocolo de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Ressalta-se que cabe ao pesquisador responsável encaminhar os relatórios parciais (de 6 em 6 meses) e final da pesquisa, por meio da Plataforma Brasil, via notificação do tipo "relatório" para que sejam devidamente analisados pelo CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1676690.pdf	05/10/2021 15:04:04		Aceito
Declaração de concordância	Carta_anuencia_ISA_CAPITAL.pdf	05/10/2021 15:02:30	NAGILA RAQUEL TEIXEIRA DAMASCENO	Aceito
Outros	Carta_resposta_CEP_FSP_ISA_MARLENE.pdf	05/10/2021 15:02:03	NAGILA RAQUEL TEIXEIRA DAMASCENO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Doutorado_Marlene_COEP_FS P2021.pdf	05/10/2021 14:59:25	NAGILA RAQUEL TEIXEIRA DAMASCENO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	justificativa_ausencia_TCLE.docx	10/12/2020 19:31:36	NAGILA RAQUEL TEIXEIRA DAMASCENO	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_Nagila_Damasceno_ASSINADA.pdf	10/12/2020 19:03:12	NAGILA RAQUEL TEIXEIRA	Aceito

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

USP - FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FSP/USP



Continuação do Parecer: 5.059.428

Folha de Rosto	folhaDeRosto_Nagila_Damasceno_ASSI NADA.pdf	10/12/2020 19:03:12	DAMASCENO	Aceito
----------------	--	------------------------	-----------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

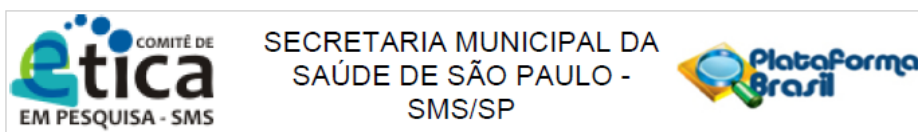
Não

SAO PAULO, 25 de Outubro de 2021

Assinado por:
Kelly Polido Kaneshiro Olympio
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 01.246-904
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3061-7779 **Fax:** (11)3061-7779 **E-mail:** coep@fsp.usp.br

ANEXO 9.4 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – ISA NUTRIÇÃO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Inquérito de saúde de base populacional no município de São Paulo 2014

Pesquisador: Chester Luiz Galvão Cesar

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 32344014.3.3001.0086

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP

Patrocinador Principal: SECRETARIA MUNICIPAL DA SAUDE

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 737.543

Data da Relatoria: 07/08/2014

Apresentação do Projeto:

Este projeto insere-se em um elenco de estudos que vêm sendo realizados no Estado de São Paulo, na Região Metropolitana de São Paulo e em Campinas, por um grupo de pesquisadores das universidades públicas estaduais: USP, UNICAMP, UNESP e Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, que compõem um Grupo de Pesquisa do Diretório Nacional de Pesquisa do CNPq. Nos Municípios de São Paulo e Campinas foram realizados dois inquéritos, um em 2003 e outro, em 2008. Todos os inquéritos incluíram informações solicitadas pelos gestores e de importância para as políticas públicas e para a gestão local de saúde.

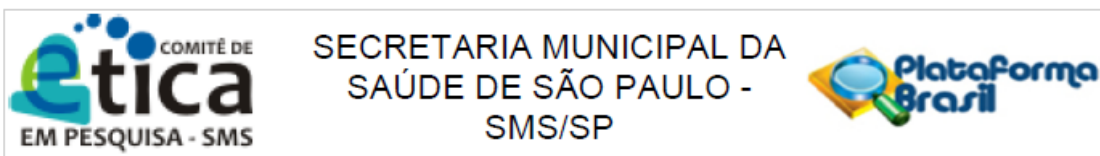
A presente proposta refere-se à realização de um novo estudo no Município de São Paulo em 2014. Os dados a serem coletados permitirão comparações com os resultados dos demais inquéritos, avaliação das mudanças ocorridas no Município nos últimos dez anos e incorporação de novas informações de saúde, a partir de necessidades identificadas.

Para a realização do inquérito será utilizada amostragem estratificada em dois estágios: setores censitários e domicílios. Os estratos serão as cinco Coordenadorias de Saúde do Município de São Paulo: Norte, Centro-Oeste, Sudeste, Sul e Leste.

O projeto explicita detalhadamente como será composta a amostra.

Para coleta dos dados, será utilizado questionário.

Endereço: Rua General Jardim, 36 - 1º andar	CEP: 01.223-010
Bairro: CENTRO	
UF: SP	Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3397-2464	E-mail: smscep@gmail.com



Continuação do Parecer: 737.543

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o estado de saúde da população residente no município de São Paulo segundo as condições de vida.

Objetivo Secundário:

- Analisar a desigualdade social segundo estilo de vida, morbidades agudas e crônicas e uso de serviços de saúde, incluindo práticas preventivas.
- Estudar a associação entre comportamentos, morbidades e uso de serviços de saúde.
- Avaliar a evolução do binômio condições de vida/saúde no município de São Paulo com os dados dos inquéritos de 2003, 2008 e 2014.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os desconfortos e riscos da pesquisa são mínimos. O participante pode se sentir desconfortável para responder alguma pergunta do questionário.

Benefícios:

O monitoramento do estado de saúde das populações é tarefa fundamental para a formulação e avaliação das políticas e dos programas de saúde, sendo de interesse de todos os níveis e setores de governo e da sociedade, em geral, na busca de melhores patamares de saúde. A presente proposta refere-se à realização de um novo estudo no Município de São Paulo em 2013. Os dados a serem coletados permitirão comparações com os resultados dos demais inquéritos bem como avaliar as mudanças ocorridas no Município de São Paulo nos últimos cinco anos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A metodologia é adequada aos objetivos; a condição de risco/desconforto ao sujeito da pesquisa foi analisada, tal condição encontra-se devidamente justificada no desenho da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

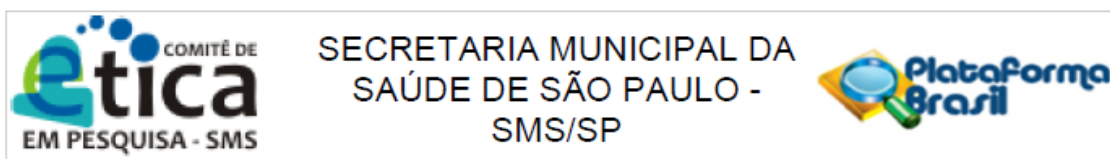
A Folha de Rosto está corretamente preenchida, foram identificadas instituição proponente e coparticipante, autorização para realização da pesquisa foi adequadamente apresentada.

O presente projeto é fruto de parceria entre USP, UNICAMP, UNESP e Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, que compõem um Grupo de Pesquisa do Diretório Nacional de Pesquisa do CNPq.

Cronograma e orçamento detalhado estão adequados, os custos do projeto estarão a cargo de SMS.

Há benefícios previstos na realização do estudo.

Endereço: Rua General Jardim, 36 - 1º andar
 Bairro: CENTRO CEP: 01.223-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)3397-2464 E-mail: smscep@gmail.com



Continuação do Parecer: 737.543

Recomendações:

Explicitar no TCLE que o contato com os CEPs é para dúvidas e denúncias éticas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências ou inadequações.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Para início da coleta dos dados, o pesquisador deverá se apresentar na mesma instância que autorizou a realização do estudo (Coordenadoria, Supervisão, SMS/Gab, etc).

Se o projeto prever aplicação de TCLE, todas as páginas do documento deverão ser rubricadas pelo pesquisador e pelo voluntário e a última página assinada por ambos, conforme Carta Circular no 003/2011 da CONEP/CNS.

Salientamos que o pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Lembramos que esta modificação necessitará de aprovação ética do CEP antes de ser implementada.

Ao pesquisador cabe manter em arquivo, sob sua guarda, por 5 anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP (Res. CNS 196/96 item IX. 2. e). De acordo com a Res. CNS 466/12, o pesquisador deve apresentar a este CEP/SMS os relatórios semestrais. O relatório final deverá ser enviado através da Plataforma Brasil, ícone Notificação. Uma cópia digital (CD/DVD) do projeto finalizado deverá ser enviada à instância que autorizou a realização do estudo, via correio ou entregue pessoalmente, logo que o mesmo estiver concluído.

Endereço: Rua General Jardim, 36 - 1º andar

Bairro: CENTRO

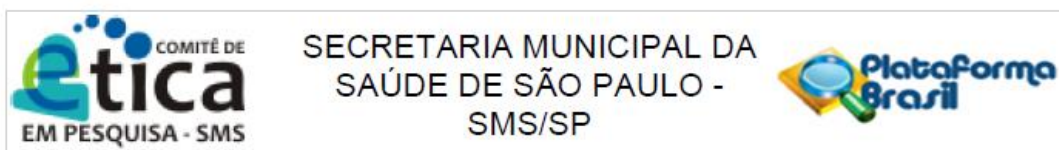
UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3397-2464

CEP: 01.223-010

E-mail: smscep@gmail.com



Continuação do Parecer: 737.543

SECRETARIA MUNICIPAL DA
SAÚDE DE SÃO PAULO -
SMS/SP

SAO PAULO, 04 de Agosto de 2014

Assinado por:
SIMONE MONGELLI DE FANTINI
(Coordenador)

Endereço: Rua General Jardim, 36 - 1º andar
Bairro: CENTRO CEP: 01.223-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3397-2464 E-mail: smscep@gmail.com

ANEXO 9.5 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – ISA NUTRIÇÃO

FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Indicadores bioquímicos do estado nutricional de micronutrientes e consumo alimentar habitual de residentes do município de São Paulo

Pesquisador: Regina Mara Fisberg

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 36607614.5.0000.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública USP/SP

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO
FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 823.873

Data da Relatoria: 17/10/2014

Apresentação do Projeto:

Inalterado

Objetivo da Pesquisa:

Inalterado

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos mínimos (previamente informados)

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nada a acrescentar nesta versão do projeto

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos adequados

Recomendações:

Nada a acrescentar

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO



Continuação do Parecer: 823.873

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Acatado parecer do relator pela aprovação

SAO PAULO, 08 de Outubro de 2014

Assinado por:

**Sandra Roberta Gouvea Ferreira Vivolo
(Coordenador)**

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

ANEXO 9.6 TERMO DE ANUÊNCIA PARA USO DE DADOS



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
Departamento de Nutrição

TERMO DE ANUÊNCIA

Declaro estar de acordo com uso dos dados do Inquérito de Saúde do Município de São Paulo (ISA-Capital) referentes ao ano de 2015 no contexto do projeto de doutorado intitulado "Influência da menopausa, idade e sexo sobre as subfrações de lipoproteínas aterogênicas HDL e LDL", a ser conduzido pela aluna Marlene Nuñez Aldin, orientanda da Profa. Dra. Nágila Teixeira Damasceno.

São Paulo, 31 de maio de 2021.

Profa Assoc Regina Mara Fisberg
Coordenadora do Projeto

10. CURRÍCULO LATTES

10.1 CURRÍCULO LATTES ORIENTADORA



Nágila Raquel Teixeira Damasceno

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 2



Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/8729581028091781>

ID Lattes: **8729581028091781**

Última atualização do currículo em 02/02/2024

Professora Associada do Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP), responsável pelo grupo de pesquisa em Oxidações Biológicas e Metabolismo Lipídico Aplicado às Doenças Crônicas Não Transmissíveis (OxLIPID) e coordenadora do Laboratório de Bioquímica da Nutrição Aplicada às Doenças Crônicas Não Transmissíveis. Nos últimos anos tem coordenado pesquisas na área de Nutrição e Doenças Crônicas (DCV, Obesidade, câncer, Epilepsia e Doenças Neurodegenerativas), com ênfase em aspectos lipídicos, oxidativos e inflamatórios modulados por ácidos graxos e outros componentes nutricionais. É orientadora dos Programas de Pós-graduação em Nutrição e Saúde Pública e Pós-graduação em Cardiologia. É Diretora da Divisão de Nutrição e Dietética do Hospital Universitário (HU-USP), membro da Diretoria do Departamento de Nutrição da SOCESP, membro do Conselho Deliberativo do Instituto Nacional de Fluidos Complexos (INCT-FCx) e Núcleo de Pesquisas em Fluidos Complexos (NAP-FCx), além de fazer parte de comissões universitárias (Congregação, Conselho do Departamento de Nutrição, Biossegurança e Residência Multiprofissional). Coordenou o Programa de Cooperação Internacional Brasil-Suécia (CAPES-STINT, 2014-2018) e, atualmente, colabora com projeto de cooperação internacional Brasil-Alemanha (FAPESP-FAPESC-Greifswald, desde 2018). Mantém colaborações científicas nacionais (UFPI, UECE, UFC, UFF, FURB) e internacionais (Universidade de Harvard, Universidade de Barcelona, Universidade de Umea e Universidade de Greifswald). Tem intensa atuação ao nível de extensão universitária, tendo concedido mais de 50 entrevistas e coordenado mais de 20 projetos nos últimos 5 anos. Em parceria com a SOCESP, Centro Universitário São Camilo e INCT-FCx, é coordenadora da Plataforma EAD para capacitação de professores de ensino básico e médio sobre Educação Alimentar e Nutricional como estratégia para a prevenção de doenças cardiovasculares e morbidades associadas PEDUCA. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome	Nágila Raquel Teixeira Damasceno
Nome em citações bibliográficas	DAMASCENO, N. R. T.; DAMASCENO, NAGILA RAQUEL TEIXEIRA; DAMASCENO, N.R.T.; DAMASCENO, NÁGILA RAQUEL TEIXEIRA; DAMASCENO, NÁGILA R; DAMASCENO, NÁGILA R.; Damasceno NR; DAMASCENO, NR; Damasceno NRT; TEIXEIRA DAMASCENO, NÁGILA RAQUEL; DAMASCENO, NÁGILA; DAMASCENO, NAGILA R. T.; DAMASCENO, NÁGILA R. T.
Lattes iD	 http://lattes.cnpq.br/8729581028091781
Orcid iD	 https://orcid.org/0000-0002-9332-7816

Endereço

Endereço Profissional	Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública. Av. Dr. Arnaldo, 715 Pacaembu 01246904 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (011) 30617865 Fax: (011) 30617701 URL da Homepage: http://www.usp.br
------------------------------	--

10. 2 CURRÍCULO LATTES – AUTORA (ALUNA)



Marlene Nuñez Aldin

Endereço para acessar este CV: <https://lattes.cnpq.br/3989371909969316>

Última atualização do currículo em 03/03/2024

Resumo informado pelo autor

Nutricionista clínica, graduada em Nutrição pela União Social Camiliana (2000). Especialização em nutrição na adolescência pela UNIFESP, Pós-Graduação com título de Mestre em Ciências da Nutrição Humana pela Faculdade de Saúde Pública/USP e Doutorado em Nutrição em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública/USP. Atuo nas áreas de nutrição clínica, hospitalar e saúde pública realizando orientação nutricional, elaboração de planos alimentares e em docência nas disciplinas de avaliação nutricional, dietoterapia, nutrição clínica, nutrição materno infantil/envelhecimento, educação nutricional, saúde pública. Assim como supervisão de estágios na área clínica e Saúde Pública em unidade básica de saúde.

(Texto informado pelo autor)

Nome civil


Nome Marlene Nuñez Aldin


Dados pessoais

Nascimento 26/01/1976 - São Paulo/SP - Brasil

CPF 251.658.648-55

Formação acadêmica/titulação

2020 Doutorado em Nutrição Humana Aplicada.
Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil
Título: Influência da menopausa, idade, sexo e etnia sobre as subfrações lipoproteicas
Orientador: Nágila Raquel Teixeira Damasceno 
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

2011 - 2013 Mestrado em Nutrição Humana Aplicada.
Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil
Título: Efeito do ômega-3 sobre biomarcadores cardiometabólicos clássicos e emergentes em indivíduos com diferentes níveis de risco cardiovascular., Ano de obtenção: 2014
Orientador: Nágila Raquel Teixeira Damasceno 

2000 - 2001 Especialização em Nutrição em Saúde Pública.
Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, Brasil
Título: Avaliação nutricional de Ginastas Olímpicas de SP
Orientador: Dr. Mauro Fisberg

1997 - 2000 Graduação em Nutrição.
Centro Universitário São Camilo, USC, São Paulo, Brasil

1994 - 1997 Graduação em Publicidade e Propaganda.
Universidade Metodista de São Paulo, UMESP, São Bernardo Do Campo, Brasil