



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE

UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE

CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

BRENNA RAVENNA ARAÚJO LUZ

**ASSOCIAÇÃO DA LIPOPROTEINA A COM A FOSFOLIPASE A2 E A
CORRELAÇÃO COM A DOENÇA CARDIOVASCULAR: UMA REVISÃO**

Cuité – PB

2017

BRENNNA RAVENNA ARAÚJO LUZ

**ASSOCIAÇÃO DA LIPOPROTEINA A COM A FOSFOLIPASE A2 E A
CORRELAÇÃO COM A DOENÇA CARDIOVASCULAR: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande UFCG/CES, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Wylly Araújo de Oliveira

Cuité – PB

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes - CRB 15 - 256

L979a	<p>Luz, Brenna Ravenna Araújo.</p> <p>Associação da Lipoproteína A com a Fosfolipase A2 e a correlação com a doença cardiovascular: uma revisão. / Brenna Ravenna Araújo Luz. - Cuité: CES, 2017.</p> <p>44 fl.</p> <p>Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) - Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2017.</p> <p>Orientador: Wylly Araújo de Oliveira.</p> <p>1. Doenças cardiovasculares. 2. Lipoproteína associada à Fosfolipase A2. 3. Biomarcadores. I. Título.</p> <p>Biblioteca do CES - UFCG</p> <p>CDU 612.17</p>
-------	---

BRENNA RAVENNA ARAÚJO LUZ

**ASSOCIAÇÃO DA LIPOPROTEINA A COM A FOSFOLIPASE A2 E A
CORRELAÇÃO COM A DOENÇA CARDIOVASCULAR: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao curso de Bacharelado em Farmácia da
Universidade Federal de Campina Grande
UFCG/CES, como parte dos requisitos para
obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

APROVADO EM: 21 / 06 / 2017.

BANCA EXAMINADORA

Wylly Araújo de Oliveira

Prof. Dr. Wylly Araújo de Oliveira
Universidade Federal de Campina Grande
Orientador

Francinalva Dantas de Medeiros

Profa. Dra. Francinalva Dantas Medeiros
Universidade Federal de Campina Grande
Examinadora

Vanessa Santos de Arruda Barbosa

Profa. Dra. Vanessa Santos de Arruda Barbosa
Universidade Federal de Campina Grande
Examinadora

Cuité – PB

2017

Dedico este trabalho aos meus pais, Helvídio João da Luz e Marinete Araújo Luz. Vocês são luz em minha vida, minha base, meu alicerce. Sem vocês não teria conseguido chegar até aqui. Nada disso seria possível. Esta conquista é tão minha quanto de vocês!

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a **DEUS**, por toda honra e glória. Por sua imensa misericórdia que se renova a cada manhã. Por ter me dado uma família abençoada, que tem como base os Teus princípios. Pelo dom da vida e da sabedoria. Pelo amor, proteção, saúde, força, fé e perseverança que me destes para vencer os inúmeros obstáculos encontrados ao longo do caminho. Por todos os livramentos em minha vida. Sem Ti não teria chegado até aqui, e, se estou realizando este sonho, que não é só meu, mas como também dos meus pais, irmã e de toda a minha família, é porque Tu me permitistes mais esta vitória. “Tudo posso naquele que me fortalece.”

Aos meus pais, **Helvídio João da Luz** e **Marinete Araújo Luz**, meus primeiros e eternos professores, pelo amor incondicional desde que souberam da minha existência. Obrigada por renunciarem dos seus sonhos em prol dos meus e serem luz no meu caminho, nunca me deixando fraquejar diante das inúmeras dificuldades enfrentadas. Por todo incentivo, dedicação, apoio, simplicidade, educação, conselhos e exemplo de vida, peças fundamentais na construção do meu caráter. Vocês são responsáveis pela pessoa que me tornei e sou orgulhosa em tê-los como pais. Só Deus e nós sabemos tudo que enfrentamos para chegada desse momento! Dona Marinete, minha mãezinha, obrigada por ser a melhor mãe e amiga que eu poderia ter, e que, mesmo com todas as minhas falhas, mimos e birras nunca me abandonou e sempre acreditou em mim, até mais do que eu. Obrigada Seu Helvídio, meu pai, pelo exemplo de dignidade e honestidade, desejo ser merecedora de tudo que foi dedicado a mim. Minha eterna gratidão, amo vocês!

A minha irmã, **Bruna Luz**, por todo amor, zelo, cumplicidade, apoio, motivação e por acreditar no meu potencial. Obrigada por ser parte do que sou. Obrigada pela compreensão em entender que às vezes nossos pais tinham que fazer mais por mim do que por você, que estava lá, no aconchego de casa e nos braços deles. Você é um presente de Deus, não poderia existir irmã melhor. Minha melhor amiga! A gente conseguiu, pequena! Esse diploma é tão meu quanto seu e dos nossos pais. Amo você!

A **minha família** por todo apoio, proteção e por estarem sempre juntos a mim, apesar da distância, em especial **aos meus pais e irmã**, e **meus avós Ducarmo e Joãozinho Teotônio**, **meus tios Carlos, Jailson, Edson, Sandra, Joselaide, Madrinha Solange, Padrinho Ivan, Padrinho Fernando** e **primos Kairo Igor, Karlos César, Rodrigo Luz, Ruan Carlos, Lunna Ruane, Maria Eduarda, Eduardo Bruno e Ísis Maria**, além das

esposas dos meus primos e minhas amigas **Nerlane Luz e Sarah Bezerra**. A presença de cada um sempre significou segurança e certeza de que nunca estive sozinha nessa caminhada. Obrigada pela nossa união e por acreditarem em mim. Vocês foram essenciais para a chegada deste momento! Nenhuma palavra é capaz de expressar minha gratidão. Vocês são o meu espelho! Obrigada por tudo, Amo vocês!

A minha **Vozinha Ducarmo** por ser como uma mãe. Minha base. Obrigada por cada abraço, colo e tempo a mim dedicados desde o meu nascimento. Não há palavras para descrever o amor que sinto pela senhora e nem o tamanho da gratidão pelos mimos e por tudo que fez e faz por mim. Amo a senhora mais que tudo!

A minha prima, **Lunna Ruane**, que considero como uma filha. Obrigada por todo amor, companheirismo e cumplicidade. Obrigada por sempre me ouvir e não pensar em desistir nesse momento delicado. Obrigada por toda confiança depositava em mim. Obrigada por me fazer ir além do que posso, por ti. Filhotinha está perto, te amo muito!

A **Rafael Lucena** por todo amor, paciência, apoio, carinho e compreensão. Obrigada por aguentar calmamente as minhas crises de estresse, por toda ajuda e tempo dedicado a mim.

Ao meu orientador, Prof. Dr. **Wylly Araújo**, que desde o segundo período do curso me orienta, aconselha e ouve os meus anseios. Obrigada pela oportunidade de aprender e crescer pessoalmente e profissionalmente. Pela confiança neste e em outros projetos. Por todo incentivo e por acreditar no meu potencial. Pelo tempo a mim dedicado, pela amizade, paciência e orientações para a pesquisa e para a vida. Obrigada por você e a sua esposa, Prof^a **Igara Oliveira**, serem como pais e melhores amigos dos seus orientandos. Isso me fez sentir segura ao longo dessa caminhada. Obrigada por serem meu espelho, minha eterna admiração e gratidão.

A Prof^a Dr^a **Vanessa Barbosa** pelo carinho, amizade, suporte e por ter me lapidado para iniciar na pesquisa científica, acompanhando de perto meus primeiros passos. Por ser exemplo de profissional, mãe, esposa e amiga e por ter aceitado ser avaliadora da banca, me ajudando na realização de mais um projeto. Obrigada pelas orientações para este projeto e para vida. Muito obrigada por tudo, de coração!

A Prof^a Dr^a **Flávia Negromonte** pelo exemplo de profissional e pessoa, por todo apoio e suporte que me deu, pelo carinho e oportunidade de aprender com todas as considerações. Obrigada pelas orientações e ajuda, fundamentais para realização desse trabalho.

A Prof^a Dr^a **Francinalva Medeiros** por toda ajuda, suporte, prontidão e, principalmente por ter aceitado ser membro da banca examinadora, contribuindo para realização deste sonho. Muito obrigada!

Ao Prof Dr **Toshiyuki Nagashima Júnior** por ter me proporcionado a oportunidade de ser monitora de Tecnologia Farmacêutica, por toda ajuda e ensinamentos. Muito obrigada!

Aos **meus melhores amigos** de toda a vida, bem como os melhores amigos do curso, em especial, Dieza Maria, Ana Karine, Anna Paula, Luara Kátia, Nathalia Cristina, Jefferson Araújo, Lucicarla Maria, Andressa Aguiar, Tairine Gurgel, Mikaeli Dantas, Gustavo Nunes, Kaltz Victor e demais amigos, por todo apoio e companheirismo, risadas e lições de vida. Vocês foram as melhores pessoas que Cuité poderia me dar e sem vocês, com certeza a chegada seria mais difícil! Obrigada pelos melhores momentos compartilhados. Que esse laço tão forte que nos envolveu jamais se desfaça.

Aos **colegas de curso**, pela união e companheirismo, que tornaram a caminhada menos árdua. Obrigada por todos os momentos compartilhados juntos. Nossa **Família Kanxa** jamais será desfeita, amo vocês!

Aos meus **professores** de toda a vida e todos os **mestres** do curso Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, por todos os ensinamentos e experiências compartilhadas. Sem vocês não seria possível, gratidão e reverência.

Aos **funcionários** dos diversos setores do Centro de Educação e Saúde pelo espaço, amizade, educação e pela infraestrutura, mantendo sempre o *campus* em excelentes condições de conforto. Muito obrigada!

Enfim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, me ajudaram, apoiaram e contribuíram de alguma forma para essa conquista.

*“Entrega o teu caminho ao senhor, confia nEle e o mais Ele fará.”
(Salmo 37:5)*

*“Não é o quanto fazemos, mas quanto amor colocamos naquilo que fazemos. Não é o quanto damos, mas quanto amor colocamos em dar.”
(Madre Teresa de Calcutá)*

RESUMO

As doenças cardiovasculares são as principais causa de mortalidade e morbimortalidade da população em geral. Tendo em vista sua alta prevalência e o impacto na mortalidade, é fundamental que se revise os mecanismos desencadeadores destas doenças devido ao potencial destes fornecerem subsídios para melhor predição, bem como maneiras de detectá-las precocemente ou acompanhar sua evolução. O objetivo desta revisão integrativa foi avaliar os efeitos da atividade da associação da Lipoproteína A com a Fosfolipase A2 na doença cardiovascular e se esta pode ser utilizada como um marcador de risco para tais doenças. A pesquisa foi realizada em bases de dados eletrônicas e portais de busca de acesso livre e gratuito, priorizando materiais publicados na faixa anual de 2007 a 2017, selecionando 245 e utilizando 106 materiais para esta revisão. Em suma, o referido trabalho mostrou a importância do diagnóstico precoce dessas doenças por meio de biomarcadores e que, embora a utilização da Lp-PLA2 na prática clínica não seja comum, é imprescindível que esta seja incorporada para tal finalidade por estar intimamente ligada ao processo desencadeador destas doenças, além do que, é uma enzima específica para inflamação vascular, possui baixa biovariabilidade e se altera na circulação sanguínea antes mesmo de manifestações clínicas da doença, podendo predizer um risco futuro de DCV.

Palavras chave: Doenças Cardiovasculares; Lipoproteína associada à Fosfolipase A2; Biomarcadores.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are a class of diseases that affect the heart or the blood vessels and are the main causes of mortality and morbimortality of population as a whole. Bearing in mind its high prevalence and the impact on the mortality, it is fundamental to review the trigger mechanisms of such diseases due to the potential they have by providing subsidies for a better prediction as well as ways to early detect them or keep track of their evolution. Therefore, the activity of the enzyme Lipoprotein A associated with Phospholipase A2, which has been correlated to these diseases, represents an important topic to be researched in the cardiovascular context. The goal of such integrative review was to evaluate the effects on a cardiovascular disease by associating Lipoprotein A with Phospholipase A2 and if this review can be used as a risk marker for such diseases. The research was conducted in electronic databases and free-access websites by focusing on published materials dating from 2007 to 2017, selecting 245 materials and using 106 of them for this review. In conclusion, the presented paper showed the importance of an early diagnosis of such diseases through biomarkers; and also that although it is not usual to use Lp-PLA2 in clinical practice, it is essential to integrate this practice for such purpose since it is closely related to the triggering process of such diseases and moreover, it is a particular enzyme for vascular inflammation, has low biological variability and changes when in blood circulation before clinical manifestations of the disease occur, which may predict a future risk of CVD.

Keywords: Cardiovascular Diseases; Lipoprotein associated Phospholipase A2; Laboratory Markers.

LISTA DE TABELAS E QUADRO

Tabela 1 – Número de óbitos de 2004 a 2014 no Brasil de acordo com os grupos de causas	21
Tabela 2 – Mortalidade por 100 mil habitantes por causas circulatórias de 2004 a 2014 no Brasil	21
Quadro 1 – Envolvimento da Lp-PLA2 com algumas doenças	30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Envolvimento da Lp-PLA2 na aterogênese e trombogênese.....	26
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGE	Ácidos Graxos Essenciais
AGNEox	Ácidos Graxos não esterificados oxidados
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
Apo (a)	Apoproteína A
AST	Aspartato Amino Transferase
AVCs	Acidentes Vasculares Cerebrais
BRB	Barreira Hemato-retiniana
CK	Creatinoquinase Total
CK-MB	Isoenzima MB da Creatinaquinase
CK-MM	Isoenzima MM da Creatinaquinase
cTnI	Troponina Cardíaca I
cTnT	Troponina Cardíaca T
DA	Doença de Alzheimer
DCbV	Doenças Cerebrovasculares
DCV	Doenças Cardiovasculares
DHIP	Doenças Hipertensivas
DHL	Enzima Desidrogenase Láctica
DIC	Doenças Isquêmicas do Coração
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
EMD	Edema Macular Diabético
FMB	Federação Médica Brasileira

HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HR	Hipertensão Resistente
IAP-1	Inibidor do Ativador de Plasminogênio (IAP-1)
ICAM-1	Moléculas de Adesão Intracelulares-1
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corpórea
kD	Kilodalton (unidade de massa atômica)
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LDL(-)	Lipoproteína de Baixa Densidade Eletronegativa
LisoFC	Lisofosfatidilcolina
Lp (a)	Lipoproteína A
Lp-PLA2	Lipoproteína associada à Fosfolipase A2
ng/mL	Nanograma por Mililitro
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAF	Fator ativador de plaquetas
PAF-AH	Fator de ativação de plaquetas acetilhidrolase
PCR	Proteína C – reativa
PLA2	Fosfolipase A2
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SDA	Síndrome Depressivo-Ansiosa
SIMI	Síndrome Isquêmica Miocárdica Instável
SM	Síndrome Metabólica
VCAM-1	Moléculas de adesão de células vasculares-1
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 OBJETIVO GERAL	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3 METODOLOGIA	18
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
4.1 DOENÇA CARDIOVASCULAR	19
4.2 EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES	20
4.3 BIOMARCADORES CARDÍACOS	22
4.4 LIPOPROTEINA ASSOCIADA A FOSFOLIPASE A2	25
4.4.1 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA Lp-PLA2	25
4.4.2 Lp-PLA2 COMO MARCADOR DE RISCO CARDIOVASCULAR	27
4.5 DOSEAMENTO DA Lp-PLA2	28
4.6 INIBIÇÃO DA Lp-PLA2 COMO ALVO TERAPÊUTICO	29
4.7 Lp-PLA2 E A CORRELAÇÃO COM OUTRAS DOENÇAS	30
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

A lipoproteína (a) [Lp(a)] é uma lipoproteína plasmática que consiste em uma partícula de lipoproteína de baixa densidade, sendo esta rica em colesterol, semelhante ao LDL (lipoproteína de baixa densidade), com uma molécula de apolipoproteína B100 em sua superfície, a qual está ligada a uma proteína adicional a apolipoproteína (a) [apo(a)] via ligação dissulfídica (SILVA et al., 2012). Sua descoberta no plasma humano se deu por Kare Berg em 1963, quando este estudava a variação da antigenicidade na LDL (WITZTUM; GINSBERG, 2016).

As lipoproteínas permitem a solubilização e o transporte dos lipídeos no plasma, entretanto, os papéis fisiológicos da Lp(a) não são precisos, mas existem indícios de que esta atua em cicatrizações teciduais, bem como em respostas imunológicas inatas, processos infecciosos e na liberação de colesterol para membranas de células em crescimento, entretanto, os mecanismos fisiopatológicos das Doenças Cardiovasculares (DCV) envolvidos com a Lp(a) são bem conhecidos (XAVIER et al., 2013).

As fosfolipases A2 (PLA2), em condições normais, são um grupo de enzimas que estão envolvidas no metabolismo de fosfolipídios, os principais constituintes das membranas celulares, bem como são responsáveis por efeitos tóxicos e farmacológicos (miotoxicidade, neurotoxicidade, ação contra células tumorais, efeitos leishmanicidas, entre outros) (RODRIGUES et al., 2016). Atuam sobre as membranas celulares, onde removem especificamente ácidos graxos essenciais (AGE) da posição *sn-2* dos fosfolipídios e liberam resíduos sem o grupo acil ligado à posição *sn-2*, que são denominados lisofosfolipídios, fazendo com que a célula tenha uma oportunidade para alocar na posição um ácido graxo mais apropriado para determinada função. Ambos (AGE e lisofosfolipídios) são moléculas altamente ativas na sinalização celular (DEFILIPPO, 2009).

A lipoproteína associada à fosfolipase A2 (Lp-PLA2) circula no plasma como um complexo com o LDL e, em menor extensão, com o HDL (lipoproteína de alta densidade) e Lp(a), e está associada a inflamação vascular, pois existe em grandes concentrações no núcleo lipídico de placas ateroscleróticas e é produzida pelas células inflamatórias no local da lesão ou transportada por partículas LDL (BURKE; DENNIS, 2009; KAMPOLI et al., 2009; MARTÍN-VENTURA et al., 2009; DADU; NAMBI; BALLANTYNE, 2012).

Estudos epidemiológicos ou oriundos de bancos de dados de ensaios clínicos randomizados relatam associação entre níveis circulantes de Lp-PLA2 e risco de doença cardiovascular (THOMPSON et al., 2010). Além disso, diversos estudos demonstram a associação da Lp-PLA2 com outras doenças, como reestenose (ZHENG et al., 2014), síndrome metabólica (SM) (GONG et al., 2011), síndrome depressivo-ansiosa (SDA) (LIMA, 2014), retinopatia diabética (CANNING et al., 2016), hipertensão resistente (HR) (LI et al., 2016), demência e doença de Alzheimer (DA) (FITZPATRICK et al., 2014), obesidade (SAKKA et al., 2015) e apneia obstrutiva do sono (AOS) (KHEIRANDISH-GOZAL et al., 2017).

Diante da importância do tema e da dificuldade de consolidar um biomarcador que seja específico para as DCV e atenda todos os quesitos exigidos para sua utilização, esta revisão teve como finalidade analisar estudos que já foram realizados acerca da Lp-PLA2, verificando os efeitos desta enzima no processo fisiopatológico de tais doenças e se esta pode ser utilizada como um marcador de risco cardiovascular.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão de literatura acerca dos efeitos da atividade da associação da Lipoproteína A com a Fosfolipase A2 e a doença cardiovascular.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Discorrer sobre a Doença Cardiovascular e os principais fatores que causam esta doença;
- Enfatizar a importância dos biomarcadores e o diagnóstico precoce da DCV;
- Caracterizar a associação da Lipoproteína A com a Fosfolipase A2 (Lp-PLA2), avaliar sua atividade e descrever o mecanismo de ação;
- Analisar a possibilidade de utilizar a Lp-PLA2 como biomarcador cardiovascular;
- Correlacionar a atividade da Lp-PLA2 com outras doenças.

3 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura científica, que é definida como uma análise abrangente da literatura sobre um determinado assunto específico com objetivo de construir uma conclusão de estudos que foram realizados separadamente, mas investigando problemas similares ou idênticos (LIBERATO et al., 2014).

A revisão integrativa é composta de várias etapas: elaboração da pergunta norteadora; estabelecimento dos objetivos da revisão e critérios de inclusão e exclusão dos artigos; definição das informações a serem extraídas das pesquisas; seleção dos artigos na literatura; análise dos resultados; discussão dos achados e apresentação da revisão (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Para realização do estudo foram pesquisados artigos, teses de mestrado e doutorado e utilizadas as seguintes bases de dados eletrônicas: *Electronic Library Online* (SciELO), *Scholar Google*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Periódicos da CAPES e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline), *National Library of Medicine* (PubMed), *National Library of Medicine* (LILACS), Revistas da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e o acervo da biblioteca do Centro de Educação e Saúde (CES-UFCG). Para a seleção dos artigos foram utilizados os seguintes descritores isolados e em combinação: Lipoproteína (a) (*Lipoprotein (a)*); Fosfolipase A2 (*Phospholipase A2*); Lipoproteína associada à Fosfolipase A2 (*Lipoprotein associated phospholipase A2*); Doenças Cardiovasculares (*Cardiovascular diseases*); Diagnóstico Laboratorial (*Laboratory diagnosis*); Biomarcadores (*Biomarkers*).

O material foi selecionado de forma que atendesse aos requisitos do tema abordado, priorizando-se os artigos publicados entre 2007 e 2017, com exceção de artigos com informações ou definições que se apresentaram imprescindíveis ao trabalho. Foram excluídos do trabalho os artigos que não atenderam aos critérios de inclusão ou não abordaram a temática proposta. Foram selecionados 245 materiais, analisados inicialmente pelo título e resumo e, a partir destes foram excluídos 139 materiais quando aplicados os critérios de inclusão e exclusão preestabelecidos para o estudo. A amostra final da revisão contou com 106 materiais, incluindo artigos científicos, teses de mestrado e doutorado e livros.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 DOENÇA CARDIOVASCULAR

As DCV incluem todas as doenças que atingem o sistema circulatório e vasos sanguíneos, incluindo aterosclerose, cardiopatias congênitas, acidentes vasculares cerebrais (AVCs), hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência cardíaca, doença das artérias e aorta, doença reumática, arritmias, cardiomiopatias entre outras (WHO, 2011; ROGER et al., 2011).

As manifestações clínicas das DVC começam a surgir principalmente na fase adulta, mas alguns dos processos envolvidos em sua gênese, como diabetes e aterosclerose, podem ser provenientes de hábitos ainda da infância e/ou adolescência, fases caracterizadas como propícias ao desenvolvimento de tais doenças.

Existem diversos fatores de risco para as DCV, sendo definido como fator de risco cardiovascular qualquer traço mensurável que pode ter causa direta com o desenvolvimento desta doença no futuro e está relacionado com a elevada incidência de eventos cardiovasculares. Os principais fatores de risco relacionados são: HAS, Diabetes *mellitus* (DM), tabagismo, alcoolismo, sedentarismo, obesidade, estresse, gênero e idade, bem como histórico familiar precoce de aterosclerose e dislipidemia, podendo estes serem classificados em modificáveis, parcialmente modificáveis e não modificáveis. Além desses fatores de risco, componentes ateroscleróticos, pró-trombóticos e inflamatórios tem participação na etiologia dessas doenças (MELO et al., 2008; NESTEL; O'BRIEN; NELSON, 2008; MÁRQUEZ et al., 2009; MISAWA; VELOSO, 2009; BRASIL, 2010; KERBER; ANTUNES; CAVALETT, 2010; PASCHOAL, 2010; BRANDÃO; PIMENTEL; CARDOSO, 2011; POREBA et al., 2011; SILVA et al., 2012).

Dislipidemia, HAS, DM, sedentarismo, alcoolismo, tabagismo, obesidade e estresse são os principais fatores de risco modificáveis, e podem ser controlados com medicamentos, evitando que várias doenças se desenvolvam (PASCHOAL, 2010). Lp(a), fibrinogênio, homocisteína, baixo valor de HDL colesterol são os principais fatores de risco parcialmente modificáveis, que podem ser modificados com uma maior dificuldade (PASCHOAL, 2010; XAVIER et al., 2013). Já os fatores de risco não modificáveis não sofrem nenhum tipo de

interferência e incluem o gênero e a idade (sendo maior a prevalência em homens até os 55 anos e a partir dos 75 anos, a incidência se iguala), história familiar de DCV (primeiro grau de parentesco com cardiopatas propicia alta probabilidade de desenvolvimento de determinada cardiopatia) e etnia (a raça negra tem maior possibilidade de desenvolver estas doenças) (PASCHOAL, 2010).

4.2 EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A epidemiologia envolve o estudo da frequência da doença, distribuição e os seus determinantes dentro da população. Em 1930, como resultado das alterações nas causas de mortes observadas surgiu a Epidemiologia Cardiovascular e na década de 50 vários estudos epidemiológicos foram realizados com o objetivo de elucidar a DCV (O'DONNELL; ELOSUA, 2008).

De acordo com evidências científicas, as DCV são a principal causa de mortalidade e morbimortalidade na população em geral, levando a óbito duas vezes mais que todos os tipos de câncer, 2,5 vezes mais que acidentes e mortes decorrentes por violência e seis vezes mais que as infecções, incluindo as mortes por complicações causadas pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (FMB, 2017). A Organização Mundial de Saúde (OMS) prevê que estas sejam a maior causa de mortalidade nos países em desenvolvimento (WHO, 2013). No Brasil, são também responsáveis pelo maior número de óbitos, correspondendo à cerca de 30% e atingindo principalmente indivíduos com a idade avançada (MANSUR; FAVARATO; 2012). A estimativa da OMS é que em 2030, aproximadamente 23,6 milhões de pessoas morrerão de DCV (WHO, 2013). A tabela 1, segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), mostra o número de óbitos de 2004 a 2014, de acordo com as causas e a tabela 2 mostra o número de óbitos de 2004 a 2014 por causas circulatórias no Brasil.

Apesar do progresso no tratamento das doenças cardiovasculares, o índice de óbitos por essas doenças continuam elevados. Dentre as DCV, as mais prevalentes são as doenças isquêmicas do coração (DIC) e as doenças cerebrovasculares (DCbV), sendo estas últimas as mais prevalentes (MANSUR; FAVARATO, 2012).

Tabela 1: Número de óbitos de 2004 a 2014 no Brasil de acordo com os grupos de causas

Causa	Total de Óbitos
Infarto do miocárdio, angina e outras doenças isquêmicas do coração	1.069.653 (8,80%)
Acidente vascular cerebral e outras cerebrovasculares	1.055.643 (8,68%)
Outras doenças circulatórias	910.858 (7,49%)
Doenças hipertensivas e hipertensão arterial sistêmica	457.305 (3,76%)
Neoplasias	1.899.311 (15,62%)
Externas	1.538.892 (12,66%)
Respiratórias	1.276.345 (10,50%)
Mal definidas	931.234 (7,66%)
Diabetes	560.300 (4,61%)
Outras endócrinas	164.594 (1,35%)
Infecciosas	531.291 (4,37%)
Gravidez e perinatal	279.498 (2,30%)
Sistema Nervoso	259.390 (2,13%)
Genito-urinárias	254.490 (2,09%)
Mentais	126.663 (1,04%)
Malformações congênitas	114.821 (0,94%)
Osteomusculares	45.744 (0,38%)
Pele e subcutâneas	33.023 (0,27%)
Olhos, ouvidos e mastoide	1.733 (0,01%)
Total	12.158.232 (100,00%)

Fonte: Cardiômetro. SBC, 2015.

Tabela 2: Mortalidade por 100 mil habitantes por causas circulatórias de 2004 a 2014 no Brasil

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Doenças Hipertensivas (incluindo Hipertensão Arterial) – DHIP	17,2	18,2	19,7	20,8	22,7	23,1	23,6	24,3	23,4	23,9	22,6
Doença Isquêmica do Coração (incluindo Infarto do Miocárdio) – DIC	48,5	46,1	48,5	48,9	50,5	50,3	52,3	53,8	53,8	54,6	53,2

Doenças Cerebrovasculares (incluindo Acidente Vascular Cerebral) – DCbV	50,8	48,9	51,7	51,1	52,2	51,8	52,3	52,4	51,7	51,2	40,6
Outras Doenças Circulatórias	43,0	41,0	42,2	42,1	42,2	41,9	42,8	43,8	43,0	44,0	51,4

Fonte: Adaptado do Cardiômetro da SBC, 2015.

Diante da incidência elevada de óbitos por DCV, é imprescindível que se estude, cada vez mais, os mecanismos de desenvolvimento das mesmas, analisando os fatores de risco envolvidos e a relação direta entre eles, assim como também avaliar formas de diagnosticar precocemente uma possível DCV pela determinação de biomarcadores que predizem um risco futuro ou se alterem na corrente sanguínea imediatamente após a lesão, pois, além da mortalidade, essas doenças podem causar danos irreversíveis como algumas limitações e dependências com impacto físico e psicoemocional, por exemplo, o que influencia diretamente na qualidade de vida destes indivíduos, devido muitas vezes a perda da produtividade no trabalho e diminuição da renda familiar, além de impactar social e economicamente um país devido aos gastos financeiros por hospitalizações e internações relacionadas às DCV (MUNARI; LUCCHESI; MEDEIROS, 2010; SCHMIDT et al., 2011; RIBEIRO et al., 2016).

4.3 BIOMARCADORES CARDÍACOS

Uma das maneiras de diagnosticar precocemente uma possível DCV é utilizando-se biomarcadores, que são enzimas, proteínas ou moléculas mensuráveis que refletem a fisiopatologia de determinados órgãos, podendo indicar processos biológicos normais, bem como processos patológicos, respostas farmacológicas a intervenções farmacêuticas e até prever danos futuros (PÉREZ, 2011; FERNÁNDEZ et al., 2012; COSTA, 2015). Por meio destes é possível diagnosticar com mais precisão indivíduos de alto risco, fazer o prognóstico

da doença e a sua severidade e auxiliar na escolha do tratamento (EM BIOMARCADORES, G. D. E., 2014).

Paredes et al. (2013) definem biomarcadores cardíacos como substâncias químicas que reproduzem vários aspectos da fisiopatologia das doenças cardiovasculares e circulam no plasma sanguíneo ou em secreções, e podem ser dosados no plasma. Quando ocorre stress ou disfunção ou algum tipo de lesão das células miocárdicas, os biomarcadores se alteram e são liberados na corrente sanguínea, daí a possibilidade de mensurar e analisar laboratorialmente e fazer uma correlação com estado clínico do paciente (CANTELLE; LANARO, 2011; COSTA, 2015).

Para que se torne viável a utilização de um biomarcador, este deve atender a determinados critérios: deverá possibilitar medições seriadas precisas e exatas, de forma rápida e fácil e com tempo de execução curto; fornecer informações adicionais e válidas úteis na decisão da otimização da terapia e ter um custo moderado (MORROW; LEMOS, 2007; BRAUNWALD, 2008; PÉREZ, 2011; DALLMEIER; KOENIG, 2014).

Os biomarcadores cardíacos devem ser: sensíveis e cardioespecíficos, ou seja, devem ser sintetizados e liberados pelo coração e estar ausentes em indivíduos saudáveis; permitir o doseamento de urgência, rápido e com resultado disponível em menos de uma hora; ser reprodutível, padronizado, sensível e preciso; aparecer precocemente na circulação, a fim de permitir o diagnóstico precoce de alguns tipos de doenças e apresentar aumento correlacionado com o prognóstico; possuir uma semivida longa o suficiente para permitir diagnóstico tardio; não ser influenciado pelo funcionamento de outros órgãos (BURTIS; ASHWOOD; BRUNS, 2006; BEAUDEUX; DURAND, 2008; LAKSHMANADOSS, 2012).

Os biomarcadores cardíacos utilizados dividem-se em três categorias especiais: marcadores de necrose, marcadores de isquemia e marcadores de inflamação (BEAUDEUX; DURAND, 2008; LAKSHMANADOSS, 2012; GAZE, 2012).

Em seu estudo Bouwman (2014) classificou os biomarcadores cardíacos em função da sua atualidade em três categorias: biomarcadores ultrapassados, biomarcadores atuais e novos biomarcadores. Os biomarcadores classificados como ultrapassados foram: aspartato amino transferase (AST), enzima lactato desidrogenase (DHL), creatina quinase total (CK) e mioglobina. Já os marcadores atuais foram: isoenzima MB da creatinoquinase (CK-MB), isoenzima MM da creatinoquinase (CK-MM) e troponinas. Os novos biomarcadores são

classificados em marcadores de isquemia, marcadores de necrose, marcadores de inflamação e outros biomarcadores (disfunção cardíaca e biomarcadores de estresse). Embora estes biomarcadores sejam utilizados para o diagnóstico das DCV, apresentam limitações e alguns desses não são específicos para tais doenças, podendo aparecer elevados em outras patologias.

Os biomarcadores classificados por Bouwman (2014) como ultrapassados possuem inespecificidade para o tecido cardíaco, estando presentes em outros tecidos e órgãos, aparecem tardiamente na corrente sanguínea após o infarto ou lesão, podem apresentar falsa elevação devido ao uso de medicamentos, estresse, trauma, atividade física ou estar relacionado a outras patologias além de danos cardiovasculares.

Os peptídios natriuréticos, a DHL, AST, a proteína C reativa (PCR), as troponinas cardíacas T (cTnT) e I (cTnI), a mioglobina e a CK-MB são os principais biomarcadores utilizados para diagnóstico e melhor tratamento das DVC. Embora estes biomarcadores sejam utilizados para o diagnóstico das DCV, apresentam limitações e alguns desses não são específicos para tais doenças, podendo aparecer elevados em outras patologias ou aparecem tardiamente na circulação (BOUWMAN, 2014; JANKOVIĆ et al., 2015).

A CK-MB, por exemplo, é o marcador que possui maior especificidade para indicar uma lesão miocárdica, sendo a mais utilizada e de fácil interpretação. Porém, deve-se levar em consideração também o quadro clínico do paciente e alterações eletrocardiográficas, já que sua concentração só se eleva na corrente sanguínea 6 horas após a lesão celular, atingindo o pico de elevação após 18 horas, o que a torna pouco sensível quando comparada com as troponinas cardíacas T (cTnT) e I (cTnI), que são detectadas mais rapidamente, mas possuem limitações devido ao fato de possuírem um custo elevado para detecção e se elevarem tardiamente na circulação. Então, continua a necessidade de encontrar um biomarcador mais seguro e preciso para tais diagnósticos (PIEGAS et al., 2009; GURURAJAN et al., 2010; HALTERN et al., 2010; CANNON et al., 2013; O’GARA et al., 2013; AMSTERDAM et al., 2014; CHON et al., 2014; CARVALHO, 2015; MOREIRA et al., 2016; TSUNG, 2016).

Os marcadores inflamatórios podem se mostrar úteis para diagnóstico e previsão de eventos cardiovasculares precocemente, possibilitando a estratificação de risco, uma vez que podem estar elevados devido ao processo inflamatório oriundo da ruptura ou erosão da placa aterosclerótica (SIM; AHN, 2013).

Assim, a Lp-PLA2 que é uma enzima envolvida em processos inflamatórios tem sido bastante estudada e referenciada como um importante marcador de risco cardiovascular, tanto com relação à sua atividade, quanto com a sua concentração e, como está envolvida nos eventos fisiopatológicos subjacentes à aterosclerose, pode melhorar ainda mais a predição de risco (BRAUN; DAVIDSON, 2010; THOMPSON et al., 2010; LI et al., 2016).

4.4 LIPOPROTEINA ASSOCIADA A FOSFOLIPASE A2

A Lp-PLA2, também conhecida como fator de ativação de plaquetas acetilhidrolase (PAF-AH), foi descoberta em 1980 e referida como uma enzima de 50 kD e que não depende de cálcio para ser ativada. Na corrente sanguínea, aproximadamente 80% das Lp-PLA2 carregadas está associada ao LDL e 20% ao HDL (BURKE; DENNIS, 2009; STAFFORINI, 2009; WILENSKY; MACPHEE, 2009; IKONOMIDIS et al., 2011; ANDERSON, 2008).

Estudos apontam propriedades tanto anti-inflamatórias quanto pró-inflamatórias desta enzima. As propriedades anti-inflamatórias estão relacionadas à capacidade dessa enzima em inibir a agregação plaquetária por meio da hidrólise do fator ativador de plaquetas (CASLAKE et al., 2000). Em contrapartida, as propriedades pró-inflamatórias parecem ser mais importantes, estando relacionadas ao impulsionamento do processo inflamatório e indução da aterosclerose através da degradação da fosfatidilcolina, gerando lisofosfatidilcolina (LisoFC) e ácido graxo não esterificado oxidados (AGNEox) (IRIBARREN, 2006).

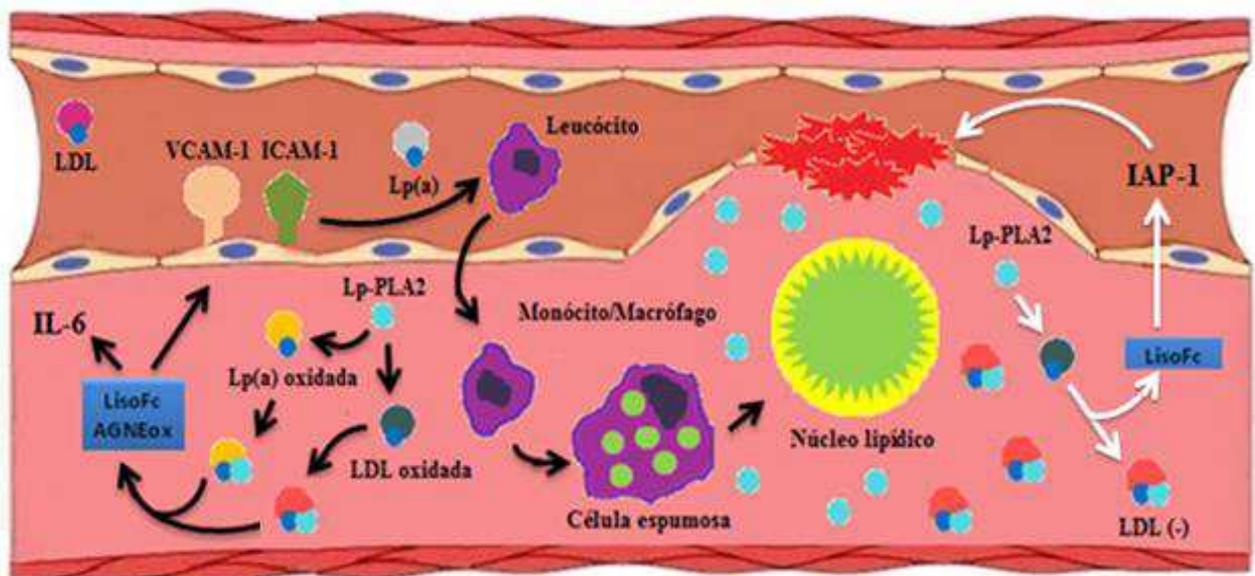
4.4.1 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA Lp-PLA2

A Lp-PLA2 atua catalisando a clivagem hidrolíticas do fator ativador de plaquetas (PAF), modula a concentração do fosfolípido e regula a sua função biológica. Como os outros membros da superfamília das fosfolipases A2, esta enzima hidrolisa glicofosfolípidios e liberam intermediários metabólicos biologicamente ativos. Quando a partícula de LDL sofre oxidação torna-se apta para atuação catalítica da enzima Lp-PLA2, uma vez que o LDL sem ser oxidado não sofre hidrólise por esta, da mesma forma que acontece com a Lp(a), que só

sofre hidrólise por esta enzima em seu estado oxidado. A LDL oxidada, após sofrer atividade catalítica, se torna LDL eletronegativa [LDL(-)], molécula que possui maior potencial aterogênico (McMANUS; PINCKARD, 2000; BENITEZ et al., 2004; CHEN et al., 2007; BURKE; DENNIS, 2009).

Os lipídios bioativos produzidos pela hidrólise dessa enzima, os AGNEox e LisoFC, são importantes mediadores do processo inflamatório, pois promovem a elevação da expressão de moléculas de adesão intracelulares-1 (ICAM-1), moléculas de adesão de células vasculares-1 (VCAM-1) e interleucina 6 (IL-6) pelas células do endotélio, que ativam leucócitos e recrutam monócitos e macrófagos, se transformam em células espumosas e núcleo lipídico, produzindo um estado inflamatório no vaso sanguíneo e o progresso do processo aterosclerótico (mecanismo indicado pelas setas pretas), como também o desenvolvimento de coágulos, através da produção do inibidor do ativador de plasminogênio (IAP-1) produzido por meio do LisoFC (mecanismo indicado pelas setas brancas) (McMANUS; PINCKARD, 2000; SHI et al., 2007; CHEN et al., 2007; OHAYON et al., 2008; WILENSKY et al., 2008; BURKE; DENNIS, 2009; AROSA; CARDOSO; PACHECO, 2012; BADIMON; PADRÓ; VILAHUR, 2012; FERNÁNDEZ et al., 2012; LIM; PARK, 2014). A figura 1 demonstra a atividade da Lp-PLA2 nos mecanismos aterogênicos e trombogênicos no vaso sanguíneo.

Figura 1: Envolvimento da Lp-PLA2 na aterogênese e trombogênese



Fonte: Autoria Própria, 2017.

4.4.2 Lp-PLA2 COMO MARCADOR DE RISCO CARDIOVASCULAR

A produção e liberação dos mediadores lipídicos bioativos pela Lp-PLA2 contribui com a disfunção endotelial e posterior formação da placa aterosclerótica por meio do estresse oxidativo. Em pesquisas realizadas em artérias coronárias com placas rotas foram encontrados pontualmente acúmulos mais elevados desta enzima, o que sugere a relação desta com a vulnerabilidade e ruptura da placa (LAVI et al., 2007).

Estudos realizados por diversos pesquisadores demonstraram que em pacientes com Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis (SIMI) a Lp-PLA2 esteve associada a pior prognóstico, inclusive mortalidade, o que realça a atividade dessa enzima como um possível marcador específico da doença cardiovascular, tanto em pacientes com aterosclerose complicada, como não complicada (GERBER et al., 2006; O'DONOGHUE et al., 2006; THOMPSON et al., 2010; FERGUSON et al., 2012). Corson; Jones; Davidson, 2008 avaliaram a atividade da Lp-PLA2 em seu estudo prospectivo e observaram que a elevação dessa enzima estava relacionada a eventos cardiovasculares em 11 de 12 estudos, concluindo que os níveis plasmáticos podem ser utilizados para predizer um risco cardiovascular.

Como a Lp-PLA2 é uma enzima que possui alta especificidade para inflamação vascular, baixa biovariabilidade e está intimamente correlacionada ao processo desencadeador das DCV, é imprescindível que se incorpore a utilização desta como um marcador de risco precoce para tais doenças. Nessa perspectiva, a utilização desta para tal finalidade possui inúmeras vantagens, se confirmando pelo fato de não se correlacionar com biomarcadores de inflamação sistêmica, não se elevar na corrente sanguínea de forma significativa durante episódios de coronariopatias agudas e por ser referenciada, na maioria dos estudos, como independente dos riscos tradicionais como pressão arterial, tabagismo e dislipidemias, por exemplo (IRIBARREN, 2006; KOENING; KHUSEYINOVA; 2007; SWERDLOW et al., 2012).

Uma questão que venha a limitar a utilização desta enzima como biomarcador talvez seja o ponto de corte para estratificação de risco. Inicialmente, com base no nível sérico de 50% da população saudável, valores maiores que 235 ng/mL foi definido como ponto de corte. Posteriormente, várias pesquisas revelaram que indivíduos que possuem níveis plasmáticos de Lp-PLA2 superior a 200 ng/mL apresentam maior risco de DCV do que quando se compara aos indivíduos com níveis inferiores a esse valor. Entretanto, no que se

refere a enzima como biomarcador, valores prognósticos e diagnósticos pode-se utilizar 200 ng/mL como ponto de corte para identificar pacientes com alto risco de DCV, sendo esse ponto discriminado apenas para pacientes de risco moderado ou alto, e não como alvo terapêutico para tratamento (ELKIND et al., 2006; GERBER et al., 2006; DAVIDSON et al., 2008).

4.5 DOSEAMENTO DA Lp-PLA2

Como a Lp-PLA2 pode ser referenciada como um importante biomarcador cardiovascular é de suma importância salientar as formas de determinação desta, que pode ser tanto com relação à sua atividade, quanto à sua concentração (BRAUN; DAVIDSON, 2010; THOMPSON et al., 2010).

O ensaio para determinação da atividade da Lp-PLA2 consiste na medição da sua atividade com base na conversão do substrato (MOTYKOVA et al., 2011). O substrato torna-se colorido a partir da conversão (hidrólise) pela enzima, sendo a atividade calculada pela inclinação do sinal gerado ao longo do tempo (atividade colorimétrica) (MAIOLINO et al., 2012). Vários autores utilizaram essa metodologia para determinar a atividade da Lp-PLA2 (VICKERS et al., 2009; SCHNABEL et al., 2009; DELGADO et al., 2012; MAIOLINO et al., 2012; CAPOULADE et al., 2015; MAHMUT et al., 2016).

Já o ensaio para determinação da concentração consiste na medição da concentração em massa por imunoensaio enzimático (MOTYKOVA et al., 2011). Uma das metodologias mais utilizadas para determinação da massa de Lp-PLA2 é o ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*), que consiste em um imunoensaio enzimático tipo sanduíche que utiliza dois anticorpos monoclonais altamente específicos para a medição direta da concentração da enzima, utilizando-se um conjunto de calibradores para traçar uma curva padrão de absorvância em relação à concentração da enzima, podendo-se determinar a concentração da enzima na amostra teste (MAIOLINO et al., 2012; PASINI et al., 2013; MOREIRA, 2016). Essa metodologia foi utilizada em diversos estudos com essa finalidade (GERBER et al., 2009; SCHNABEL et al., 2009; SWORDS JENNY et al., 2010; MAIOLINO et al., 2012; PASINI et al., 2013; CHUNG et al., 2014; IKONOMIDIS et al., 2014; CAI et al., 2015; CAPOULADE et al., 2015; MAHMUT et al., 2016; MOREIRA, 2016).

Como mencionado, vários estudos examinaram a associação de massa e/ou atividade enzimática circulante da Lp-PLA2 e correlacionaram com o risco de DCV. Persson et al. (2007) afirmaram que a atividade pode ser mais fortemente associada com os fatores de risco de DCV do que a massa. Este achado se assemelha ao de Maiolino et al. (2012), que afirmaram que a proporção de enzima ativa tem uma menor variação do que a massa, e que os efeitos biológicos da enzima são apenas explicados em parte pela sua massa circulante, explicando assim o valor prognóstico dos eventos cardiovasculares pela atividade plasmática de Lp-PLA2, e, como esta enzima esta relacionada à ruptura das placas, pode prever a vulnerabilidade destas. (LIU et al., 2011; MAIOLINO et al., 2012).

Além disso, existem várias explicações potenciais enfatizando o porquê da atividade de Lp-PLA2 poder prever o resultado com mais precisão que a massa de Lp-PLA2. O ensaio de determinação da massa representa a massa de Lp-PLA2 em lipoproteínas intactas, enquanto que o ensaio de atividade representa a atividade de fosfolipases, sendo então a atividade capaz de refletir a função biológica da enzima e provavelmente a ativação de macrófagos em placas ateroscleróticas instáveis (MAIOLINO et al., 2012; NELSON et al., 2012).

4.6 INIBIÇÃO DA Lp-PLA2 COMO ALVO TERAPÊUTICO

A compreensão do envolvimento e importância da Lp-PLA2 no processo de formação de placas ateromatosas nas paredes arteriais e posterior desenvolvimento de DCV instigou pesquisas de desenvolvimento de terapias que tem como alvo principal a inibição desta enzima. Wilensky et al. (2008) mostraram que diminuindo diretamente a atividade desta enzima a progressão de placas ateroscleróticas complexas foram inibidas.

O Darapladib é um inibidor seletivo da enzima Lp-PLA2 que tem eficácia demonstrável contra a aterogênese em modelos pré-clínicos (WILENSKY et al., 2008). No estudo realizado por WILENSKY et al. (2008) em suínos, este medicamento reduziu os níveis da enzima na placa e área do núcleo necrótico, além de inibir o desenvolvimento de lesões em artérias. Johnson et al. (2014) também demonstraram que a atividade da enzima foi reduzida na placa carótida humana com o uso deste medicamento. Em contrapartida, no estudo de Stability Investigators (2014) o Darapladib não reduziu significativamente os componentes do

ponto final das DCV, o que pode estar relacionado com um menor efeito na placa coronária vulnerável, como previsto em estudos anteriores (SERRUYS et al., 2008; JOHNSON et al., 2014).

Estes resultados reforçam que a Lp-PLA2 está associada com a inflamação vascular, aterosclerose e com o início da progressão para DCV na fase aguda, devido ao fato que a inibição da enzima na fase crônica não é tão eficaz quanto na fase aguda. Logo, são necessários estudos posteriores para verificar se esta enzima pode ser considerada um alvo terapêutico específico para prevenção da aterosclerose em desenvolvimento ou se sua atividade se detém apenas em ser um possível biomarcador cardíaco.

4.7 Lp-PLA2 E A CORRELAÇÃO COM OUTRAS DOENÇAS

Vários estudos comprovam a associação da enzima Lp-PLA2 com outras doenças. Sendo assim, além de demonstrar a correlação com as DCV, é importante salientar a correlação com essas outras patologias, visto que pode ser um possível alvo de prevenção das mesmas. O quadro abaixo mostra a relação da Lp-PLA2 com algumas doenças.

Quadro 1: Envolvimento da Lp-PLA2 com algumas doenças

DOENÇA	RELATO	REFERÊNCIAS
REESTENOSE	O aumento do nível plasmático de Lp-PLA2 está associado à um risco maior de reestenose, mesmo após a colocação do stent, e a dosagem dessa enzima pode ser útil para identificar indivíduos com risco à estreitamento da artéria (reestenose).	ZHENG et al., 2014
SÍNDROME METABÓLICA (SM)	Neste estudo, Gong et al., (2011) encontraram valores mais elevados da enzima em pessoas com SM, principalmente em pacientes com aterosclerose carotídea e sugerem que a Lp-PLA2 pode ser um marcador inflamatório da síndrome metabólica.	GONG et al., 2011

<p>SÍNDROME DEPRESSIVO-ANSIOSA (SDA)</p>	<p>Associação da SDA com disfunção do endotélio pode ser expressa pela alteração dos níveis (maiores níveis) de Lp-PLA2.</p>	<p>LIMA, 2014</p>
<p>RETINOPATIA DIABÉTICA</p>	<p>Canning et al. (2016) avaliaram se a Lp-PLA2 e o seu principal produto enzimático (LisoFC) estão envolvidos na barreira hemato-retiniana (BRB) durante a retinopatia diabética. Utilizaram o inibidor Darapladib, que suprimiu efetivamente a decomposição de BRB em ratos noruegueses normais de estreptozotocina, demonstrando que a inibição de Lp-PLA2 pode prevenir eficazmente a disfunção de BRB mediada por diabetes. Deste modo, a Lp-PLA2 pode ser um alvo terapêutico útil para pacientes com edema macular diabético (EMD), talvez em associação com os agentes anti-VEGF já utilizados. No estudo de Staurenghi et al. (2015) um tratamento diário de 3 meses com Darapladib reduziu o EMD e melhorou a acuidade visual em pacientes.</p>	<p>STAURENGHI et al. 2015; CANNING et al., 2016</p>
<p>HIPERTENSÃO RESISTENTE (HR)</p>	<p>Nesse estudo, a atividade plasmática da Lp-PLA2 em pacientes com HR foi significativamente maior, e o aumento da atividade observado não está associado com a incidência de RH. A terapia com estatinas pode ser útil para reduzir a incidência de RH em indivíduos com atividade plasmática aumentada de Lp-PLA2, sendo necessários estudos futuros para investigar se o inibidor de Lp-PLA2 ou estatinas poderia ser usado para reduzir a incidência de RH.</p>	<p>LI et al., 2016</p>
<p>DEMÊNCIA E DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)</p>	<p>Neste estudo, a massa e a atividade de Lp-PLA2 estavam ambas relacionadas com um risco aumentado de demência, sendo risco de demência de Alzheimer (DA) aumentado duas vezes quando comparado com o quartil mais baixo da massa de Lp-PLA2 e a atividade desta enzima dobrou o risco de demência mista (DA e demência vascular), sendo essas associações independentes da demografia, DCV e seus fatores de risco.</p>	<p>FITZPATRICK et al., 2014</p>

<p style="text-align: center;">OBESIDADE</p>	<p>Maiores níveis de Lp-PLA2 foram encontrados em crianças obesas do que controles magros. A correlação entre a Lp-PLA2 com o índice de massa corpórea (IMC) sugere que esta enzima pode ser a ligação entre a obesidade e o risco cardiovascular aumentado, podendo ser elevado mesmo em idade muito jovem. A medição desta poderia avaliar o risco aumentado de DCV em crianças e adolescentes obesos.</p>	<p style="text-align: center;">SAKKA et al., 2015</p>
<p style="text-align: center;">APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO (AOS)</p>	<p>A AOS tem sido associada a um risco aumentado de disfunção endotelial e dislipidemia, precursoras da aterosclerose. Nesse estudo, crianças obesas e crianças com AOS apresentaram níveis de atividade plasmática de Lp-PLA2 significativamente em comparação aos controles. Além disso, quando tanto a obesidade como a AOS estavam simultaneamente presentes, ou a disfunção endotelial, a atividade da enzima era ainda mais elevada.</p>	<p style="text-align: center;">KHEIRANDISH- GOZAL et al., 2017</p>

Fonte: Autoria própria, 2017.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar do progresso no diagnóstico, tratamento e prevenção das Doenças Cardiovasculares, estas ainda são responsáveis pelo maior número de óbitos em todo mundo. Levando em consideração esse impacto social na população, deve-se atentar as medidas de precaução para prevenção destas, seja por meio da identificação de fatores de risco presentes ou utilizando biomarcadores cardíacos, que se mostram como ferramentas coadjuvantes para o tratamento preventivo, de diagnóstico e prognóstico de tais doenças.

Nessa perspectiva e com base no que foi explanado, a Lp-PLA2, enzima envolvida no processo inflamatório subjacente à aterosclerose e que também está intimamente correlacionada com estas doenças, pode ser considerada como um biomarcador cardíaco mais específico do que outros já utilizados para esta finalidade. Além disso, esse estudo demonstra correlações importantes que foram observadas entre a atividade da Lp-PLA2 e outras doenças, como síndrome metabólica, reestenose, síndrome depressivo-ansiosa, demência e doença de Alzheimer, entre outras. Assim, estudos posteriores que envolvam os mecanismos fisiopatológicos que as desencadeiam e a forma que se dá o envolvimento desta enzima nessas patologias podem revelar possíveis alvos de terapia, tanto na iniciação como na progressão ou ainda, em associação com outros medicamentos já utilizados nestas doenças.

Por fim, embora a utilização da Lp-PLA2 ainda seja limitada na prática clínica mesmo com as inúmeras vantagens apresentadas, a presente revisão realizada reforça a importância da utilização desta como um biomarcador cardíaco no diagnóstico precoce de doenças cardiovasculares e sugere pesquisas posteriores a fim de resolver as questões pendentes no que diz respeito à definição do ponto de corte para estratificação de risco, bem como pesquisas com a finalidade de melhorar a sensibilidade das metodologias já utilizadas para o determinação ou ao desenvolvimento de novas metodologias, visando diminuir o custo para o doseamento desta, para posteriormente enquadrá-la na prática clínica. Sugere ainda mais investigações mais completas envolvendo os mecanismos aterogênicos associados a esta enzima, bem como da sua inibição, e acerca do seu potencial papel como alvo terapêutico para agentes cardiovasculares, a fim de reduzir a mortalidade e a morbimortalidade decorrente dessas doenças, melhorando a qualidade de vida da população e diminuindo a incidência desta nos próximos anos.

REFERÊNCIAS

- AMSTERDAM, E.A. et al. AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**, v. 130, e344-e426, 2014.
- ANDERSON, J. L. Lipoprotein-associated phospholipase A 2: an independent predictor of coronary artery disease events in primary and secondary prevention. **The American Journal of Cardiology**, v. 101, n. 12, p. S23-S33, 2008.
- AROSA, F. A.; CARDOSO, E. M.; PACHECO, F. C. **Fundamentos de Imunologia**. 2^a edição, Lisboa, Lidel. 2012.
- BADIMON, L.; PADRÓ, T.; VILAHUR, G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. **European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care**, v. 01, n. 01, p. 60-74, 2012.
- BEAUDEUX, J. L.; DURAND, G. **Biochimie Médicale: Marqueurs Actuels** *Perspect.* 12th ed. Paris: Médecine Sciences Publications, p. 167–206, 2008.
- BENITEZ, S.; CAMACHO, M.; ARCELUS, R.; VILA, L.; BANCELLS, C.; ORDÓÑEZ-LLANOS, J.; SANCHEZ-QUESADA, J. L. Increased lysophosphatidylcholine and non-esterified fatty acid content in LDL induces chemokine release in endothelial cells relationship with electronegative LDL. **Atherosclerosis**, v. 177, n. 02, p. 299-305, 2004.
- BOUWMAN, M. L. B. B. **Biomarcadores cardíacos no diagnóstico da síndrome coronária Aguda**. 2014. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - UNIVERSIDADE DO ALGARVE, Portugal, 2014. Disponível em: <https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/7281/1/DISSERTA%C3%87AO%20Biomarcadores%20Card%C3%ADacos.pdf>. Acesso em 12 de abril de 2017.
- BRANDÃO, M. P.; PIMENTEL, F. L.; CARDOSO, M. F. Impacto of academic exposure on health status of university students. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 01, p. 49-58, 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. **Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquéritos telefônicos (VIGITEL)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- BRAUN, L. T.; DAVIDSON, M. H. Lp-PLA2: A new target for statin therapy. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 12, n. 01, p. 29-33, 2010.
- BRAUNWALD, E. Biomarkers in Heart Failure. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 20, p. 2148-2159, 2008.
- BURKE, J. E.; DENNIS, E. A. Phospholipase A2 biochemistry. **Cardiovascular Drugs and Therapy**, v. 23, n. 01, p. 49-59, 2009.

BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R.; BRUNS D. E. **Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics**. St louis: Elsevier Saunders, p. 1619 – 1660, 2006.

CAI, A.; LI, G.; CHEN, J.; LI, X.; LI, L.; ZHOU, Y. Increased serum level of Lp-PLA2 is independently associated with the severity of coronary artery diseases: a cross-sectional study of Chinese population. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 15, n. 01, p. 14, 2015.

CANNING, P.; KENNY, B. A.; PRISE, V.; GLENN, J.; SARKER, M. H.; HUDSON, N., BRANDT, M.; LOPEZ, F. J.; GALE, D.; LUTHERT, P. J.; ADAMSON, P.; TUROWSKI, P.; STITT, A. W. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) as a therapeutic target to prevent retinal vasopermeability during diabetes. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 113, n. 26, p. 7213-7218, 2016.

CANNON, C. P. et al. ACCF/AHA Key Data Elements and Definitions for Measuring the Clinical Management and Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndromes and Coronary Artery Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards. **Circulation**, v. 127, n. 09, p. 1052-1089, 2013.

CANTELE, C. F.; LANARO, R. Indicadores Bioquímicos do Infarto Agudo do Miocárdio. **Revista Ciências em Saúde**, v.01, n.03, p. 65-76, 2011.

CAPOULADE, R.; MAHMUT, A.; TASTET, L.; ARSENAULT, M.; BÉDARD, É.; DUMESNIL, J. G.; DESPRÉS, . P.; LAROSE, E.; ARSENAULT, B. J.; BOSSÉ, Y. B.; MATHIEU, P; PIBAROT, P. Impact of plasma Lp-PLA2 activity on the progression of aortic stenosis: the PROGRESSA study. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 08, n. 01, p. 26-33, 2015.

CARVALHO, G. **Infarto agudo do miocárdio: uma amostra de atendimento na cidade de Goiânia e o valor prognóstico da ck-mb**. 2015. Dissertação (Doutorado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, 2015. Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/bitstream/tede/5562/5/Tese%20-%20Gustavo%20Carvalho%20-%202015.pdf>. Acesso em: 31 de maio de 2017.

CASLAKE, M. J.; PACKARD, C. J.; SUCKLING, K. E.; HOLMES, S. D.; CHAMBERLAIN, P.; MACPHEE, C. H. Lipoprotein-associated phospholipase A2, plateletactivating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease. **Atherosclerosis**, v. 150, n. 02, p. 413-419, 2000.

CHEN, J.; YANG, L.; FOULKS, J. M.; WEYRICH, A. S.; MARATHE, G. K.; McINTYRE, T. M. Intracellular PAF catabolism by PAF acetylhydrolase counteracts continual PAF synthesis. **Journal of Lipid Research**, v. 48, n. 11, p. 2365-2376, 2007.

CHON, H.; LEE, S.; YOON, S. Y.; LEE, E. K.; CHANG, S. I.; CHOO, J. SERS-based competitive immunoassay of troponin I and CK-MB markers for early diagnosis of acute myocardial infarction. **Chemical Communications**, v. 50, n. 09, p. 1058-1060, 2014.

CHUNG, H.; KWON, H. M.; KIM, J. Y.; YOON, Y. W.; RHEE, J.; CHOI, E. Y.; MIN, P. K.; HONG, B. K.; RIM, S. J.; YOON, J. H.; LEE, S. J.; PARK, J. K.; KIM, M. H.; JO, M.; YANG, J. H.; LEE, B. K. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is related to plaque stability and is a potential biomarker for acute coronary syndrome. **Yonsei Medical Journal**, v. 55, n. 06, p. 1507-1515, 2014.

CORSON, M. A.; JONES, P. H.; DAVIDSON, M. H. Review of the evidence for the clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A 2 as a cardiovascular risk marker. **The American Journal of Cardiology**, v. 101, n. 12, p. S41-S50, 2008.

COSTA, J. V. V. P. **Novos biomarcadores da insuficiência cardíaca**. 2015. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, 2015. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/81941/2/37656.pdf>. Acesso em: 27 de maio de 2017.

DADU, R. T.; NAMBI, V.; BALLANTYNE, C. M. Developing and assessing cardiovascular biomarkers. **Translational Research**, v. 159, n. 04, p. 265-276, 2012.

DALLMEIER, D.; KOENIG, W. Strategies for vascular disease prevention: The role of lipids and related markers including apolipoproteins, low-density lipoproteins (LDL)-particle size, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and lipoprotein(a) (Lp(a)). **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 28, p. 281-294, 2014.

DAVIDSON, M. H. et al. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. **American Journal of Cardiology**, v. 101, n. 12A, 51F-57F, 2008.

DEFILIPPO, P. P. **Atividade enzimática dos subtipos de fosfolipase A2 (PLA2) em cultura primária de neurônios**. 2009. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5160/tde-09122009-123201/en.php>. Acesso em: 22 de março de 2017.

DELGADO, P.; CHACÓN, P.; PENALBA, A.; PELEGRÍ, D.; MERINO, C.; RIBÓ, M.; RUBIERA, M.; ALVAREZ-SABIN, J.; MONTANER, J. Temporal profile and prognostic value of Lp-PLA2 mass and activity in the acute stroke setting. **Atherosclerosis**, v. 220, n. 02, p. 532-536, 2012.

ELKIND, M. S.; TAI, W.; COATES, K.; PAIK, M. C.; SACCO, R. L. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2, and outcome after ischemic stroke. **Archives of Internal Medicine**, v. 166, n. 19, p. 2073-2780, 2006.

EM BIOMARCADORES, G. D. E. Departamento de Cardiologia Clínica (DCC). Departamento de Insuficiência Cardíaca (DEIC). Biomarcadores em Cardiologia-Parte I-Na Insuficiência Cardíaca e nas Cardiomiopatias Específicas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 103, n. 06, 2014.

FERGUSON, J. F.; HINKLE, C. C.; MEHTA, N. N.; BAGHERI, R.; DEROHANNESSIAN, S.L.; SHAH, R., MUCKSAVAGE, M. I. Translational Studies of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 in Inflammation and Atherosclerosis. **Journal of American College of Cardiology**, v. 59, n. 08, p. 764-772, 2012.

FERNÁNDEZ, E.; GARCÍA, C.; ESPRIELLA, R.; DUEÑAS, C. R.; MANZUR, F. Biomarcadores cardíacos: presente y futuro. **Revista Colombiana de Cardiología**, v. 19, n. 06, p. 300-311, 2012.

FITZPATRICK, A. L.; IRIZARRY, M. C.; CUSHMAN, M.; JENNY, N. S.; CHI, G. C.; KORO, C. Lipoprotein-associated phospholipase A 2 and risk of dementia in the Cardiovascular Health Study. **Atherosclerosis**, v.235, n. 02, p. 384-391, 2014.

FMB – Federação Médica Brasileira. **Doenças cardiovasculares matam mais de 30 mil pessoas só em janeiro de 2017**. Disponível em: <http://portalfmb.org.br/2017/02/08/doencas-cardiovasculares-mata-mais-de-30-mil-pessoas-so-em-janeiro-de-2017>. Acesso em: 01 de abril de 2017.

GAZE, D. **Coronary Artery Disease – Current Concepts in Epidemiology, Diagnostics and Treatment**. Rijeka: InTech, p. 103-120, 2012.

GERBER, Y.; DUNLAY, S. M.; JAFFE, A. S.; MCCONNELL, J. P.; WESTON, S. A.; KILLIAN, J. M.; ROGER, V. L. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 levels in heart failure: association with mortality in the community. **Atherosclerosis**, v. 203, n. 02, p. 593-598, 2009.

GERBER, Y.; MCCONNELL, J. P.; JAFFE, A. S.; WESTON, S. A.; KILLIAN, J. M.; ROGER, V. L. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and prognosis after myocardial infarction in the community. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, v. 26, n. 11, p. 2517-2522, 2006.

GONG, H. P.; DU, Y. M.; ZHONG, L. N.; DONG, Z. Q.; WANG, X.; MAO, Y. J.; LU, Q. H. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. **Lipids in Health and Disease**, v. 10, n. 01, p. 13, 2011.

GURURAJAN, P.; GURUMURTHY, P.; NAYAR, P.; RAO, G. S. N.; BABU, S.; CHERIAN, K. M. Heart fatty acid binding protein (H-FABP) as a diagnostic biomarker in patients with acute coronary syndrome. **Heart Lung Circulation**, v. 19, n. 11, p. 660-664, 2010.

HALTERN, G.; PEINIGER, S.; BUFE, A.; REISS, G.; GÜLKER, H.; SCHEFFOLD, T. Comparison of usefulness of heart-type fatty acid binding protein versus cardiac troponin T for diagnosis of acute myocardial infarction. **The American Journal of Cardiology**, v. 105, n. 01, p. 01-09, 2010.

IKONOMIDIS, I.; KADOGLOU, N. N. P.; TRITAKIS, V.; PARASKEVAIDIS, I.; DIMAS, K.; TRIVILOU, P.; PAPADAKIS, I.; TZORTZIS, S.; TRIANTAFYLLIDI, H.; PARISSIS,

J.; ANASTASIOU-NANA, M.; LEKAKIS, J. Association of Lp-PLA2 with digital reactive hyperemia, coronary flow reserve, carotid atherosclerosis and arterial stiffness in coronary artery disease. **Atherosclerosis**, v. 234, n. 01, p. 34-41, 2014.

IKONOMIDIS, I.; MICHALAKEAS, C. A.; LEKAKIS, J.; PARISSIS, J.; ANASTASIOU-NANA, M. The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) in cardiovascular disease. The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) in cardiovascular disease. **Reviews on Recent Clinical Trials**, v. 06, n. 02, p. 108-113, 2011.

IRIBARREN, C. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular risk: state of the evidence and future directions. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 26, n. 01, p. 05-06, 2006.

JANKOVIĆ, R.; MARKOVIĆ, D.; SAVIĆ, N.; DANIĆ, V. Beyond The Limits: Clinical Utility of Novel Cardiac Biomarkers. **BioMed Research International**, 2015.

JOHNSON, J. L.; SHI, Y.; SNIPES, R.; JANMOHAMED, S.; ROLFE, T. E.; DAVIS, B.; POSTLE, A.; MACPHEE, C. H. Effect of darapladib treatment on endarterectomy carotid plaque lipoprotein-associated phospholipase A 2 activity: a randomized, controlled trial. **PLoS One**, v. 09, n. 02, e89034, 2014.

KAMPOLI, A.; TOUSOULIS, D.; ANTONIADES, C.; SIASOS, G.; STEFANADIS, C. Biomarkers of premature atherosclerosis. **Trends in Molecular Medicine**, v. 15, n. 07, p. 323-332, 2009.

KERBER, S. L.; ANTUNES, A. G. V.; CAVALETT, C. Avaliação do perfil lipídico em alunos de 10 a 18 anos em uma escola particular do município de Carazinho- RS. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 42, n. 03, p. 321-234, 2010.

KHEIRANDISH-GOZAL, L.; PHILBY, M. F.; QIAO, Z.; KHALYFA, A.; GOZAL, D. Endothelial Dysfunction in Children With Obstructive Sleep Apnea Is Associated With Elevated Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Plasma Activity Levels. **Journal of the American Heart Association**, v. 06, n. 02, p. e004923, 2017.

KOENIG, W.; KHUSEYINOVA, N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, v. 27, n. 01, p. 1-26, 2007.

LAKSHMANADOSS, U. **Novel Strategies in Ischemic Heart Disease**. Rijeka: InTech, p. 1762, 2012.

LAVI, S.; McCONNELL, J. P.; RIHAL, C. S.; PRASAD, A.; MATHEW, V.; LERMAN, L. O.; LERMAN, A. Local production of lipoprotein-associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans. **Circulation**, v. 115, n. 21, p. 2715-2721, 2007.

LI, Z.; LIU, J.; SHEN, Y.; ZENG, F.; ZHENG, D. Increased Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity portends an increased risk of resistant hypertension. **Lipids in Health and Disease**, v. 15, n. 01, p. 15, 2016.

LIBERATO, S. M. D.; SOUZA, A. J. G.; GOMES, A. T. L.; MEDEIROS, L. P.; COSTA, I. K. F.; TORRES, G. V. Relação entre adesão ao tratamento e qualidade de vida: revisão integrativa da literatura. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 16, n. 01, p. 191-198, 2014. Disponível em: <https://www.revistas.ufg.br/fen/article/view/22041>. Acesso em 22 de fevereiro de 2017.

LIM, S.; PARK, S. Role of vascular smooth muscle cell in the inflammation of atherosclerosis. **Biochemistry and Molecular Biology Reports**, v. 47, n. 01, p. 01-07, 2014.

LIMA, M. A. M. **Avaliação da Associação de Disfunção Endotelial e Síndrome Depressivo-Ansiosa**. 2014. Dissertação (Doutorado em Cardiologia) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <http://poscardio.ufrj.br/index.php/pt-BR/producao-intelectual/teses-e-dissertacoes/teses/2014-1/27-avaliacao-da-associacao-de-disfuncao-endotelial-e-sindrome-depressivo-ansiosa/file>. Acesso em: 17 de abril de 2017.

LIU, C. F.; QIN, L.; REN, J. Y.; CHEN, H.; WANG, W. M.; SONG, J. L.; LIU, J. Elevated plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with plaque rupture in patients with coronary artery disease. **Chinese Medical Journal**, v. 124, n. 16, p.2469-2473, 2011.

MAHMUT, A.; MAHJOUR, H.; BOULANGER, M. C.; DAHOU, A.; BOUCHAREB, R.; CAPOULADE, R.; ARSENAULT, B. J.; LAROSE, E.; BOSSÉ, Y.; PIBAROT, P.; MATHIEU, P. Circulating Lp-PLA2 is associated with high valvuloarterial impedance and low arterial compliance in patients with aortic valve bioprostheses. **Clinica Chimica Acta**, v. 455, p. 20-25, 2016.

MAIOLINO, G.; PEDON, L.; CESARI, M.; FRIGO, A. C.; WOLFERT, R. L.; BARISA, M.; PAGLIANI, L.; ROSSITTO, G.; SECCIA, T. M.; ZANCHETTA, M.; ROSSI, G. P. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity predicts cardiovascular events in high risk coronary artery disease patients. **PloS One**, v. 07, n. 10, e48171, 2012.

MANSUR, A. P.; FAVARATO, D. Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e na região metropolitana de São Paulo. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 99, n. 02, p. 755-761, 2012.

MÁRQUEZ, C. E.; MARTEL, C. N. ; GIL GUILLÉN, V.; MARTÍN DE PABLOS, J. L.; DE LA FIGUERA VON WICHMAN, M.; CASADO MARTÍNEZ, J. J.; ESPINOSA GARCÍA, J.; PASTORIZA VILAS, J. C. Non-pharmacological intervention as a strategy to improve antihypertensive treatment compliance. **Atencion primaria/Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria**, v. 41, n. 09, p. 501-510, 2009.

MARTÍN-VENTURA, J. L.; BLANCO-COLIO, L. M.; TUÑÓN, J.; MUÑOZ-GARCÍA, B.; MADRIGAL-MATUTE, J.; MORENO, J. A.; CÉNIGA, M. V.; EGIDO, J. Biomarkers in Cardiovascular Medicine. **Revista Española de Cardiología**, v. 62, n. 06, p. 677-688, 2009.

McMANUS, L. M.; PINCKARD, R. N. PAF, a putative mediator of oral inflammation. **Critical Reviews in Oral Biology & Medicine**, v. 11, n. 02, p. 240-258, 2000.

MELO, D. S.; PASCOTTO, G. A.; FRÉZ, M. C. R.; FRÉZ, E. C.; SVIDZINSKI, T. I. E.; BATISTA, M. R.; SVIDZINSKI, A. E. Níveis de colesterol total versus fatores regionais de três cidades do Paraná. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 40, n. 02, p. 133-135, 2008.

MISAWA, F.; VELOSO, G. B. L. Prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares em uma população de obesos. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 02, n. 02, p. 171-177, 2009.

MOREIRA, H. G. **Atividade nervosa simpática em pacientes com síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis: estudo comparativo com marcadores inflamatórios**. 2016. Dissertação (Doutorado em Ciências) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5131/tde-30062016-162800/en.php>. Acesso em: 25 de maio de 2017.

MOREIRA, H. G.; LAGE, R. L.; MARTINEZ, D. G.; SANTOS, L. F.; RONDON, M. U. P. B.; NEGRAO, C. E.; NICOLAU, J. C. Peak levels of CK-MB mass after myocardial infarction are correlated with higher sympathetic activation but not with inflammation. In **European Heart Journal**. OXFORD UNIV PRESS, p. 1054-1054, 2016.

MORROW, D. A.; LEMOS, J. A. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. **Circulation**.v. 115, n. 08, p. 949-952, 2007.

MOTYKOVA, E.; ZLATOHLÁVEK, L.; PRUSÍKOVÁ, M.; VRABLÍK, M.; VAŠÍCKOVÁ, L.; LÁNSKÁ, V.; CEŠKA, R. Lp-PLA2: a new marker of cardiovascular risk. **European Journal of Internal Medicine**, v. 22, p. S100, 2011.

MUNARI, D. B.; LUCHESE, R.; MEDEIROS, M. Reflexões sobre o uso de atividades grupais na atenção a portadores de doenças crônicas-DOI: 10.4025/ciencucidsaude. v8i0. 9742. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v. 08, p. 148-154, 2010.

NELSON, T. L.; BIGGS, M. L.; KIZER, J. R.; CUSHMAN, M.; HOKANSON, J. E.; FURBERG, C. D.; MUKAMAL, K. J. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and future risk of type 2 diabetes: results from the Cardiovascular Health Study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 05, p. 1695-1701, 2012.

NESTEL, P. J.; O'BRIEN, R.; NELSON, M. Management of dyslipidaemia- evidence and practical recommendations. **Australian Family Physician**, v. 37, n. 07, p. 521-527, 2008.

O'DONNELL, C. J.; ELOSUA, R. Cardiovascular Risk Factors. Insights From Framingham Heart Study. **Revista Española de Cardiología**, v. 61, n. 03, p. 299-310, 2008.

O'DONOGHUE, M.; MORROW, D. A.; SABATINE, M. S.; MURPHY, S. A.; McCABE, C. H.; CANNON, C. P.; BRAUNWALD, E. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction) trial. **Circulation**, v. 113, n. 14, p. 1745-1752, 2006.

O'GARA, P.T. et al. ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**, v. 127, n. 04, e362-e425, 2013.

OHAYON, J.; FINET, G.; GHARIB, A. M.; HERZKA, D. A.; TRACQUI, P.; HEROUX, J.; RIOUFOL, G.; KOTYS, M.; ELAGHA, A.; PETTIGREW, R. I. Necrotic core thickness and positive arterial remodeling index: emergent biomechanical factors for evaluating the risk of plaque rupture. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 295, n. 02, p. H717-H727, 2008.

PAREDES, A.; VEJA, J.; LÉON, A. KANACRI, A.; CASTRO, P. BAEZA, R. Utilidad de los biomarcadores en insuficiencia cardiaca en la práctica clínica. **Revista Médica do Chile**, v. 141, n. 12, p. 1560-1569, 2013.

PASCHOAL, M. A. Principais fatores de risco ao desenvolvimento de doenças cardíacas coronarianas. **Fisioterapia cardiovascular: avaliação e conduta na reabilitação cardíaca** – São Paulo, Manole. 2010.

PASINI, A. F.; STRANIERI, C.; PASINI, A.; VALLERIO, P.; MOZZINI, C.; SOLANI, E.; COMINACINI, M.; GARBIN, U. Lysophosphatidylcholine and carotid intima-media thickness in young smokers: a role for oxidized LDL-induced expression of PBMC lipoprotein-associated phospholipase A2?. **PloS One**, v. 08, n. 12, p. e83092, 2013.

PÉREZ, A. P. S. V. H. **Novos Biomarcadores na Insuficiência Cardíaca**. 2011. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, 2011. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/50172/2/Novos%20Biomarcadores%20na%20Insuficiencia%20Cardaca.pdf>. Acesso em: 15 de maio de 2017.

PERSSON, M.; NILSSON, J. A.; NELSON, J. J.; HEDBLAD, B.; BERGLUND, G. The epidemiology of Lp-PLA (2): distribution and correlation with cardiovascular risk factors in a population-based cohort. **Atherosclerosis**, v. 190, n. 02, p. 388-396, 2007.

PIEGAS, L.S. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, n. 06, supl.2, e179-e264, 2009.

POREBA, R.; GAĆ, P.; POREBA, M.; ANDRZEJAK, R. Environmental and occupational exposure to lead as a potential risk factor for cardiovascular disease. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 31, n. 02, p. 267–277, 2011.

- RIBEIRO, A. L.; DUNCAN, B. B.; BRANT, L. C.; LOTUFO, P. A.; MILL, J. G.; BARRETO, S. M. Cardiovascular health in Brazil: Trends and perspectives. **Circulation**, v. 133, n. 04, p. 422-433, 2016.
- RODRIGUES, J. P.; FERNANDA VAN PETTEN, V. A.; COSTA-CRUZ, J. M.; DE MELO RODRIGUES, V.; GOULART FILHO, L. R. Ação da fosfolipase A2 em larvas filarióides de *Strongyloides venezuelensis*. **Investigação**, v. 15, n. 06, 2016.
- ROGER, V. L. et al. WRITING GROUP MEMBERS. Heart Disease and Stroke Statistics – 2011 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**, v. 123, n. 04, p. e-18-e209, 2011.
- SAKKA, S.; SIAHANIDOU, T.; VOYATZIS, C.; PERVANIDOU, P.; KAMINIOTI, C.; LAZOPOULOU, N.; KANAKA-GANTENBEIN, C.; CHROUSOS, G. P.; PAPASSOTIRIOU, I. Elevated circulating levels of lipoprotein-associated phospholipase A2 in obese children. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 53, n. 07, p.1119-1125, 2015.
- SCHMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B.; SILVA, G. A.; MENEZES, A. M.; MONTEIRO, C. A.; BARRETO, S. M. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **The Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1949-1961.
- SCHNABEL, R.; DUPUIS, J.; LARSON, M. G.; LUNETTA, K. L.; ROBINS, S. J.; ZHU, Y.; RONG, J.; YIN, X.; STIRNADEL, H. A.; NELSON, J. J.; WILSON, P. W. Clinical and genetic factors associated with lipoprotein-associated phospholipase A 2 in the Framingham Heart Study. **Atherosclerosis**, v. 204, n. 02, p. 601-607, 2009.
- SERRUYS, P. W.; GARCIA-GARCIA, H. M.; BUSZMAN, P.; ERNE, P.; VERHEYE, S.; ASCHERMANN, M.; DUCKERS, H.; BLEIE, O.; DUDEK, D.; BOTKER, H. E.; BIRGELEN, C. V.; AMICO, D. D.; HUTCHINSON, T.; ZAMBANINI, A.; MASTIK, E.; VAN ES, G. A.; VAN DER STEEN, A. F. W.; VINCE, D. G.; GANZ, P.; HAMM, C. W.; WIJNS, W.; ZALEWSKI, A. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. **Circulation**, v.118, n. 11, p. 1172-1182, 2008.
- SHI, Y.; ZHANG, P.; ZHANG, L.; OSMAN, H.; MOHLER III, E. R.; MACPHEE, C.; ZALEWSKI, A.; POSTLE, A.; WILENSKY, R. L. Role of lipoprotein-associated phospholipase A(2) in leukocyte activation and inflammatory responses. **Atherosclerosis**, v. 191, n. 01, p. 54-62, 2007.
- SILVA, L. R.; STEFANELLO, J. M.; PIZZI, J.; TIMOSSI, L. S.; LEITE, N. Aterosclerose subclínica e marcadores inflamatórios em crianças e adolescentes obesos e não obesos. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 15, n. 04, p. 804-816, 2012.
- SIM, D. S.; AHN, Y. Novel inflammatory biomarkers in acute coronary syndrome. **Korean Journal of Internal Medicine**, v. 28, n. 02, p. 156-158, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA [SBC]. **Cardiômetro**. 2017. Disponível em: <http://www.cardiometro.com.br/default.asp>. Acesso em: 10 de abril de 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA [SBC]. **Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial**. SBS: São Paulo, 2011. Disponível em: http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05_HIPERTENSAO_ARTERIAL.pdf. Acesso em: 09 de abril de 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA [SBC]. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**. 2015. Disponível em: <http://www.cardiol.br/>. Acesso em: 10 de abril de 2017.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein**, v. 08, n. 01, p. 102-106, 2010.

STABILITY INVESTIGATORS et al. "Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease." **New England Journal of Medicine**, v. 2014, n. 370, p. 1702-1711, 2014.

STAFFORINI, D. M. Biology of platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH, lipoprotein associated phospholipase A2). **Cardiovascular Drugs and Therapy**, v. 23, n. 01, p. 73-83, 2009.

STAURENGHI G, YE, L.; MAGEE, M. H.; DANIS, R. P.; WURZELMANN, J.; ADAMSON, P.; McLAUGHLIN, M. M. Darapladib DME Study Group. Darapladib, a lipoprotein-associated phospholipase A inhibitor, in diabetic macular edema: A 3-month placebo-controlled study. **Ophthalmology**, v. 122, n. 05, p. 990-996, 2015.

SWERDLOW, D. I. et al. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (Il6r Mr) Consortium. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. **The Lancet**, v. 379, n. 9822, p. 1214-1224, 2012.

SWORDS JENNY, N.; SOLOMON, C.; CUSHMAN, M.; TRACY, R. P.; NELSON, J. J.; PSATY, B. M.; FURBERG, C. D. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and risk of cardiovascular disease in older adults: Results from the Cardiovascular Health Study. **Atherosclerosis**, v. 209, n. 02, p.528-532, 2010.

THOMPSON, A. et al. Lp-PLA(2) Studies Collaboration. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. **The Lancet**, v. 375, n. 9725, p. 1536-1544, 2010.

TSUNG, S. H. Several conditions causing elevation of serum CK-MB and CK-BB. **American journal of Clinical Pathology**, v. 75, n. 05, p. 711-715, 2016.

VICKERS, K. C.; MAGUIRE, C. T.; WOLFERT, R.; BURNS, A. R.; REARDON, M.; GEIS, R.; HOLVOET, P.; MORRISSETT, J. D. Relationship of lipoprotein-associated phospholipase A2 and oxidized low density lipoprotein in carotid atherosclerosis. **Journal of Lipid Research**, v. 50, n. 09, p. 1735-1743, 2009.

WHO - World Health Organization. **Cardiovascular diseases (CVDs)**. 2013. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>. Acesso em: 23 de março de 2017.

WHO - World Health Organization. **Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control**. 2011. Disponível em: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/. Acesso em: 24 de março de 2017.

WILENSKY, R. L. et al. Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A(2) reduces complex coronary atherosclerotic plaque development. **Nature Medicine**, v. 14, n. 10, p. 1059-1066, 2008.

WILENSKY, R. L.; MACPHEE, C. H. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and atherosclerosis. **Current Opinion in Lipidology**, v. 20, n. 05, p. 415-420, 2009.

WITZTUM, J. L.; GINSBERG, H. N. Lipoprotein (a): coming of age at Last. **Journal of Lipid Research**, v. 57, n. 03, p. 336, 2016.

XAVIER, H. T.; IZAR, M. C.; FARIA NETO, J. R.; ASSAD, M. H.; ROCHA, V. Z.; SPOSITO, A. C.; FONSECA, F. A.; DOS SANTOS, J. E.; SANTOS, R. D.; BERTOLAMI, M. C.; FALUDI, A. A.; MARTINEZ, T. L. R.; DIAMENT, J.; GUIMARÃES, A.; FORTI, N. A.; MORIGUCHI, E.; CHAGAS, A. C. P.; COELHO, O. R.; RAMIRES, J. A. F. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 04, p. 01-20, 2013.

ZHENG, D.; ZENG, F.; CAI, A.; LIAO, H.; LIU, L.; QIU, R.; XUL, R.; XIAO, C.; MAI, W. Baseline elevated Lp-PLA2 is associated with increased risk for re-stenosis after stent placement. **Lipids in Health and Disease**, v. 13, n. 01, p. 41, 2014.