

Aspectos bioquímicos e imunológicos da aterosclerose e seus fatores dietéticos contribuintes - Uma revisão narrativa

Biochemical and immunological aspects of atherosclerosis and its contributing dietary factors - A narrative review

Aspectos bioquímicos e inmunológicos de la aterosclerosis y sus factores dietéticos contribuyentes - Una revisión narrativa

Recebido: 18/06/2024 | Revisado: 23/06/2024 | Aceitado: 13/07/2024 | Publicado: 16/07/2024

Madalena Geralda Cupertino Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2658-6519>

Universidade Federal de Viçosa, Brasil

E-mail: madalena.cupertino@ufv.br

Martha Elisa Ferreira de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5906-2244>

Universidade Federal de Viçosa, Brasil

E-mail: martha.almeida@ufv.br

Beatriz Barakat

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8563-3832>

Universidade Federal de Viçosa, Brasil

E-mail: beatrizbarakat@hotmail.com

Gabrielly Senna Parussolo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6800-9827>

Universidade Federal de Viçosa, Brasil

E-mail: gabriellysenna.nutri@gmail.com

Bianca Ferreira de Santana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2913-1966>

Universidade Federal de Viçosa, Brasil

E-mail: biancasantana.nutri@gmail.com

Lucas Inácio de Loyola Vinha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7079-5329>

Universidade Federal de Viçosa, Brasil

E-mail: nutrinacio@gmail.com

Resumo

A aterosclerose é uma disfunção que afeta o endotélio que reveste a artéria, tornando mais susceptível a deposição de LDL na íntima, sua camada mais interna. A LDL oxidada estimula as células endoteliais a secretarem moléculas que promovem a migração de monócitos da corrente sanguínea para a região lesionada. No tecido, os monócitos se diferenciam em macrófagos que fagocitam as partículas de LDL oxidadas e formam as células espumosas que desencadeiam a placa de ateroma que causa o enrijecimento dos vasos e dificulta a passagem do sangue, e seu rompimento gera complicações cardiovasculares como o infarto e o acidente vascular cerebral. Os hábitos alimentares exercem um papel determinante nessa patologia, onde os alimentos fontes de gorduras saturadas e trans podem favorecer o desenvolvimento da aterosclerose por aumentarem as concentrações séricas de LDL. Em contrapartida, uma dieta com alimentos fontes de fibras mais e menos solúveis, ácidos graxos insaturados, compostos bioativos e micronutrientes antioxidantes previne o desenvolvimento da aterosclerose, pois contribui para a redução dos teores séricos da LDL e a neutralização das espécies reativas derivados do oxigênio e do nitrogênio. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão narrativa sobre os aspectos bioquímicos e imunológicos da aterosclerose, e os fatores dietéticos contribuintes para sua prevenção e/ou tratamento. Por ser uma doença que ocasiona sérias complicações ao sistema cardiovascular, como infarto e acidente vascular cerebral, torna-se importante a aplicação de medidas profiláticas para prevenir tal comorbidade.

Palavras-chave: Lipoproteínas; Disfunção endotelial; Placa de ateroma; Alimentação.

Abstract

Atherosclerosis is a dysfunction that affects the endothelium lining the artery, making it more susceptible to the deposition of LDL in the intima, its innermost layer. Oxidized LDL stimulates endothelial cells to secrete molecules that promote the migration of monocytes from the bloodstream to the injured region. In the tissue, monocytes

differentiate into macrophages that phagocytosis the oxidized LDL particles and form foam cells that trigger the atheroma plaque that causes the stiffening of the vessels and hinders the passage of blood, and its rupture generates cardiovascular complications such as heart attack and stroke. Dietary habits play a determining role in this pathology, where foods that are sources of saturated and trans fats can favor the development of atherosclerosis by increasing serum LDL concentrations. In contrast, a diet with foods that are sources of more and less soluble fiber, unsaturated fatty acids, bioactive compounds, and antioxidant micronutrients prevents the development of atherosclerosis, as it contributes to the reduction of serum LDL levels and the neutralization of reactive species derived from oxygen and nitrogen. The aim of this study was to conduct a narrative review of the biochemical and immunological aspects of atherosclerosis, and the dietary factors that contribute to its prevention and/or treatment. Since this is a disease that causes serious complications to the cardiovascular system, such as heart attack and stroke, it is important to apply prophylactic measures to prevent such comorbidity.

Keywords: Lipoproteins; Endothelial dysfunction; Atheromatous plaque; Nutrition.

Resumen

La aterosclerosis es una disfunción que afecta al endotelio que recubre la arteria, haciéndola más susceptible al depósito de LDL en la íntima, su capa más interna. La LDL oxidada estimula las células endoteliales para que secreten moléculas que promueven la migración de monocitos desde el torrente sanguíneo a la región lesionada. En el tejido, los monocitos se diferencian en macrófagos que fagocitan partículas de LDL oxidadas y forman células espumosas que desencadenan la placa de ateroma que hace que los vasos se endurezcan y dificulten el paso de la sangre, y su ruptura genera complicaciones cardiovasculares como el infarto y el ictus. Los hábitos alimentarios juegan un papel determinante en esta patología, donde los alimentos que son fuente de grasas saturadas y trans pueden favorecer el desarrollo de aterosclerosis al aumentar las concentraciones séricas de LDL. Por otro lado, una dieta con alimentos que sean fuentes de fibra más y menos soluble, ácidos grasos insaturados, compuestos bioactivos y micronutrientes antioxidantes previene el desarrollo de la aterosclerosis, ya que contribuye a la reducción de los niveles séricos de LDL y a la neutralización de especies reactivas derivados del oxígeno y del nitrógeno. El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión narrativa sobre los aspectos bioquímicos e inmunológicos de la aterosclerosis, y los factores dietéticos que contribuyen a su prevención y/o tratamiento. Al ser una enfermedad que causa graves complicaciones al sistema cardiovascular, como infarto y accidente cerebrovascular, es importante aplicar medidas profilácticas para prevenir dicha comorbilidad.

Palabras clave: Lipoproteínas; Disfunción endotelial; Placa de ateroma; Dieta.

1. Introdução

O sistema cardiovascular é composto pelo coração, vasos sanguíneos (artérias e veias), e o sangue. Ele tem como principal função transportar os nutrientes, gases, hormônios e metabólitos, distribuindo-os ao organismo (Paul *et al.*, 2021). Os vasos sanguíneos possuem uma estrutura trilaminar de camadas conhecidas por túnicas: íntima, média e adventícia (Libby, 2012). A túnica íntima é a camada mais interna e apresenta-se revestida por um tecido endotelial que fornece passagem ao sangue. A média possui o tecido elástico e muscular que controla o diâmetro interno do vaso, enquanto a adventícia confere suporte estrutural (Libby, 2018).

As disfunções que afetam o coração e seus vasos sanguíneos caracterizam as doenças cardiovasculares (Behl *et al.*, 2020; Nawaz *et al.*, 2021), as quais são as principais causas de óbitos na atualidade (Roth *et al.*, 2020). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2019 aproximadamente 17,9 milhões de indivíduos faleceram por complicações cardiovasculares (World Health Organization, 2021), tornando importante as ações profiláticas para modificar tal panorama (Pleouras *et al.*, 2020).

Dentre os fatores etiológicos das patologias cardiovasculares destaca-se a hereditariedade que pode favorecer o aumento das concentrações séricas de lipídios (Roth *et al.*, 2020); o baixo consumo de alimentos *in natura* e minimamente processados, e a elevada ingestão de produtos ultraprocessados; os hábitos de vida (comportamento sedentário, consumo do álcool e tabagismo); e comorbidades como a obesidade, hipertensão arterial (World Health Organization, 2021) e a aterosclerose (Xue *et al.*, 2020).

A aterosclerose é uma patologia multifatorial (Valanti *et al.*, 2021) caracterizada por uma inflamação crônica

progressiva (Soehnlein & Libby, 2021; Xue *et al.*, 2020), que forma lesões gordurosas na túnica íntima (Libby *et al.*, 2019) das artérias (Alharbi *et al.*, 2021). É causada pela disfunção endotelial (Alharbi *et al.*, 2021; Ardestani *et al.*, 2020) acompanhada de alterações no metabolismo das lipoproteínas (Ballout & Remaley, 2021; Kiani, 2022) que ocorre principalmente pelos hábitos de vida, fatores ambientais e herança genética (Valanti *et al.*, 2021).

A alimentação é um dos fatores mais importantes na gênese da aterosclerose (Torres *et al.*, 2015). Assim, torna-se fundamental estabelecer ações dietéticas para sua prevenção e tratamento, mediante a ingestão diária adequada de vegetais (frutas e verduras) os quais são alimentos fontes de fibras alimentares, ácido graxo monoinsaturado (ômega 9), ácidos graxos poli-insaturados (ômega 3 e 6) (Gallagher, 2012; Ruiz-Léon *et al.*, 2019), compostos bioativos, vitaminas e minerais antioxidantes (Ruiz-Léon *et al.*, 2019).

Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão narrativa sobre os aspectos bioquímicos e imunológicos da aterosclerose, e os fatores dietéticos contribuintes para sua prevenção e/ou tratamento.

2. Metodologia

Elaborou-se uma revisão narrativa com materiais obtidos do *Science Direct*, *PubMed* e *Nature*, publicados nos anos de 1993 a 2022. Este estudo é uma revisão narrativa (Marques & Quintilio, 2021), na qual se utilizaram as seguintes etapas:

- 1ª etapa: determinação do tema da pesquisa.
- 2ª etapa: definição dos descritores. Utilizou-se em inglês as combinações das seguintes palavras-chave e descritores para a busca dos artigos e capítulos de livros: *cardiovascular diseases, atherosclerosis, lipid metabolism, lipoproteins, cholesterol, atheroma plaque, macrophage, foam cells, free radicals, oxidized LDL, endothelial dysfunction, inflammatory mediators, inflammation, dyslipidemia, diet, unhealthy diets, fatty acids, fibers, bioactive compounds, antioxidants, vitamins and minerals*.
- 3ª etapa: obtenção dos artigos.
- 4ª etapa: criação dos critérios de elegibilidade. Houve a comparação dos títulos dos artigos selecionados para excluir aqueles que apresentavam publicação duplicada nas bases consultadas. Após a exclusão dos artigos duplicados, seus títulos e resumos foram lidos para a identificação de sua elegibilidade, sendo que em seus títulos deveriam possuir pelo menos uma das palavras-chave utilizadas nas buscas ou abordar assuntos de interesse nesta pesquisa.
- 5ª etapa: análise e inclusão dos estudos. Ocorreu a seleção dos materiais com a leitura na íntegra de todos os artigos selecionados para a exclusão daqueles que não apresentaram informações relevantes ao estudo.
- 6ª etapa: inclusão e leitura detalhada das referências que abordaram diretamente o tema.
- 7ª etapa: elaboração das figuras no *software power point*.
- 8ª etapa: redação do artigo científico.

3. Resultados e Discussão

3.1 Lipídios e lipoproteínas

Os lipídios são compostos químicos insolúveis em água (Castaño *et al.*, 2020), e fazem parte desse grupo os esteróis, triacilgliceróis, fosfolipídios (Lammers & Noels, 2020; Nelson & Cox, 2014), glicerofosfolipídios, esfingolipídios, eicosanoides, ceras e as vitaminas lipossolúveis (Nelson & Cox, 2014).

Os esteróis são compostos lipídicos presentes nas membranas celulares caracterizados pela presença de quatro anéis unidos a um grupamento hidroxila. O principal esterol presente nas células animais é o colesterol (Nelson & Cox, 2014), que é

importante para a homeostase do organismo, uma vez que compõe as membranas celulares, tornando-as mais rígidas e impermeáveis à água e aos íons, sendo utilizado como matéria-prima para a síntese de hormônios esteroides (ex: glicocorticoides, mineralocorticoides, testosterona, estrogênio, progesterona e o calcitriol). O colesterol é convertido nos sais biliares que contribuem para a digestão e absorção dos lipídios dietéticos (Cortes *et al.*, 2014).

O organismo humano é capaz de sintetizar o colesterol. Todavia, trata-se de um processo complexo que demanda um excesso de adenosina trifosfato (ATP). Os excedentes desse esteroide não podem ser degradados para servir de substrato energético, e necessitam ser excretados. Por esse motivo, o fígado controla a síntese de colesterol, sendo a concentração de colesterol presente nas células e os hormônios insulina e glucagon os principais reguladores desse processo, de modo que a síntese apenas complementa as quantidades obtidas por meio da alimentação (Nelson & Cox, 2014).

A absorção de colesterol no intestino é monitorada através do processo de difusão controlada. O corpo possui uma estratégia para remover o excesso de colesterol dietético de dentro das células intestinais. Nesse contexto, as proteínas cassete de ligação de ATP (ex: ABC1, ABCG5 e ABCG8) transportam o colesterol para fora dos enterócitos por meio da hidrólise de ATP (Smith *et al.*, 2007), e assim restringem a absorção de colesterol ao retornar o mesmo para o lúmen, acarretando sua eliminação através das fezes (Oram & Vaughan, 2006; Smith *et al.*, 2007). As proteínas ABC possuem atividade controlada por um receptor presente no núcleo celular que é sensível ao esteroide (Oram & Vaughan, 2006), pois os oxisteróis atuam como indicadores dos níveis de colesterol, e quando essas moléculas estão aumentadas no meio intracelular, as mesmas induzem a expressão de genes codificadores das proteínas ABC (Nelson & Cox, 2014).

Os ácidos graxos são oriundos de hidrocarbonetos, cuja união de três moléculas desses compostos com o glicerol, por meio de uma ligação do tipo éster, formam os triacilgliceróis (Nelson & Cox, 2014). Essa classe de lipídios é utilizada pelo organismo como reserva energética (Nelson & Cox, 2014; Wang *et al.*, 2017), e isolante térmico (Nelson & Cox, 2014).

Os fosfolipídios são moléculas lipídicas anfipáticas que constituem a bicamada lipídica das células (García & Agüero, 2014). Os glicerofosfolipídios são lipídios estruturais presentes em membranas celulares que possuem ácidos graxos esterificados ligados ao grupo hidroxila do glicerol através de ligação fosfodiéster (fosfatidilcolina e a fosfatidilcolina). Os esfingolipídios estão presentes nas membranas celulares, e possuem uma cabeça polar e duas caudas polares. Tais moléculas possuem a esfingosina unida ao ácido graxo por ligação fosfodiéster ou glicosídica (Nelson & Cox, 2014).

Os eicosanoides são compostos lipídicos sintetizados a partir do ácido graxo araquidônico (C20:4), e exercem função hormonal apenas nas proximidades do local onde são produzidos. Os principais representantes desse grupo são as prostaglandinas, os tromboxanos e os leucotrienos (Nelson & Cox, 2014).

As ceras são formadas por ésteres de ácidos graxos de cadeias longas unidos a um grupo álcool. Possuem consistência firme, e atuam como impermeabilizantes por manterem protegidos os pelos e a pele (Nelson & Cox, 2014).

As vitaminas A, D, E e K são denominadas lipossolúveis por serem insolúveis em água e solúveis em solventes orgânicos como as gorduras (Yuan *et al.*, 2020), sendo compostas por moléculas de hidrocarboneto isopreno (Nelson & Cox, 2014). Tais vitaminas são fundamentais para a homeostase do organismo, visto que participam de diversos processos metabólicos como a síntese do pigmento fotossensível do olho (vitamina A), metabolismo do cálcio (vitaminas D e K), proteção das membranas celulares contra a atividade das espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (vitamina E), e a coagulação sanguínea (vitamina K) (Gallagher, 2012).

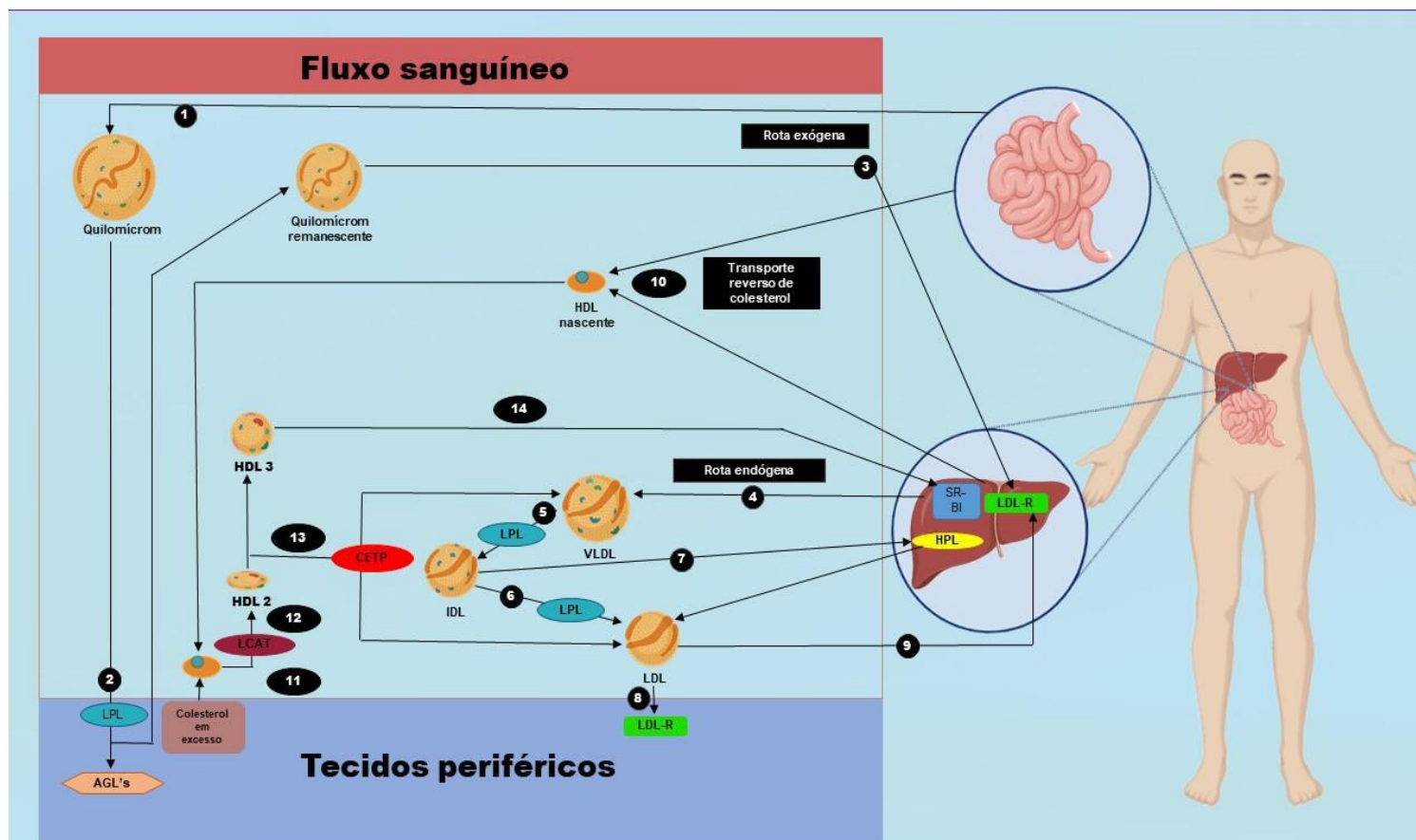
As lipoproteínas são partículas transportadoras de lipídios (Wolska & Remaley, 2021) compostas por colesterol esterificado e não esterificado, triacilgliceróis, fosfolipídios, apolipoproteínas (Mach *et al.*, 2020) e vitaminas lipossolúveis (Heeren & Scheja, 2021). Essas partículas são classificadas de acordo com sua densidade e apolipoproteínas (Mach *et al.*, 2020).

As apolipoproteínas são proteínas que compõe a estrutura das lipoproteínas, e são classificadas em A, B, C, D e E (Mehta & Shapiro, 2022). Através do reconhecimento das apolipoproteínas pelos receptores presentes nas superfícies celulares ocorre a passagem de lipoproteínas pela bicamada lipídica das células (Nelson & Cox, 2014). As apolipoproteínas possuem ligação direta com a patologia aterosclerótica, pois influenciam no metabolismo das lipoproteínas (Mehta & Shapiro, 2022).

As lipoproteínas transportam as substâncias hidrofóbicas como o colesterol e os triacilgliceróis na corrente sanguínea (Busatto *et al.*, 2020; Soppert *et al.*, 2020), e são essenciais para o funcionamento do cérebro, fígado e o músculo cardíaco (Kiani, 2022). Todavia, alterações da estrutura das moléculas de lipoproteínas e de suas concentrações séricas podem modificar essas partículas, estimulando a ocorrência dos processos inflamatórios (Noels *et al.*, 2021), que contribuem para o desenvolvimento da aterosclerose que impacta diretamente no sistema cardiovascular (Soppert *et al.*, 2020). Os distúrbios ocasionados pelas alterações das lipoproteínas e dos lipídios são definidos como dislipidemias (Hegele, 2021).

As principais lipoproteínas encontradas no plasma sanguíneo e envolvidas no transporte de lipídios são: quilomícrons, quilomícrons remanescentes, lipoproteína de baixíssima densidade (VLDL), lipoproteína de densidade intermediária (IDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL) (Mach *et al.*, 2020). Essas partículas estão envolvidas nas três vias principais do metabolismo lipídico: endógena, exógena e do transporte reverso do colesterol (Agrawal *et al.*, 2018), conforme demonstrado na Figura 1.

Figura 1 - Metabolismo das lipoproteínas no corpo humano.



Legenda: O metabolismo das lipoproteínas compreende três grandes vias: exógena, endógena e do transporte reverso de colesterol. A via exógena começa com a produção intestinal de quilomícrons, seguido de seu lançamento na corrente sanguínea (1). Nos tecidos periféricos, como músculo cardíaco e esquelético, bem como nos adipócitos, a enzima lipase lipoproteica (LPL) promove a hidrólise dos quilomícrons, liberando ácidos graxos livres (AGL's) e forma os quilomícrons remanescentes (2). Posteriormente, os quilomícrons remanescentes seguem para o fígado e são absorvidos pelo receptor de LDL (LDL-R), onde são degradados e liberam moléculas lipídicas que serão utilizadas para a síntese de VLDL, finalizando a via exógena (3). A síntese hepática de VLDL seguida da liberação dessas lipoproteínas no sangue iniciará a via endógena (4). Na corrente sanguínea a lipase lipoproteica hidrolisa os triacilgliceróis da VLDL, liberando os remanescentes de VLDL que recebem o nome de IDL (5). Os triacilgliceróis da IDL sofrem hidrólise pela lipase lipoproteica no plasma sanguíneo para originar a LDL (6), ou poderá ser levada ao fígado onde é metabolizada pela lipase hepática (HPL) para formar a LDL que será posteriormente lançada na corrente sanguínea (7). O sangue transporta as moléculas de LDL para os tecidos periféricos, onde o receptor de LDL presente na membrana das células desses tecidos se liga ao LDL para captar o colesterol (8). O excedente de LDL que não é utilizado pelos tecidos retorna ao fígado e será absorvido pelo receptor de LDL, finalizando a via endógena (9). A via de transporte reverso de colesterol inicia com a síntese de HDL no intestino delgado e no fígado, seguida de sua secreção na corrente sanguínea (10). A HDL é levada aos tecidos periféricos, onde capta o excesso de colesterol desses tecidos (11), e a enzima hidrolase éster de colesterol (LCAT) esterifica o colesterol alterando a estrutura da HDL para o formato de disco (12), sendo que a HDL pode trocar ésteres de colesterol para a LDL e a VLDL através da proteína de éster de colesterol (CETP), presente na sua estrutura assumindo uma forma esférica (13). Para finalizar o transporte reverso de colesterol, a HDL retorna ao fígado e se liga ao receptor *scavenger* classe B1 (SR-BI) que absorve seu conteúdo lipídico (14). Fonte: Autores (2022).

Os quilomícrons são formados principalmente por triacilgliceróis, e possuem a parte central composta por fosfolipídios e ésteres de colesterol e uma superfície com uma maior concentração de colesterol e apolipoproteínas (Beilstein *et al.*, 2016), particularmente Apo-B48, Apo-CII e Apo-E (Nelson & Cox, 2014).

Os quilomícrons são produzidos no retículo endoplasmático do intestino delgado, após a digestão e absorção dos lipídios dietéticos (Demignot; Beilstein; Morel, 2014). Essas lipoproteínas possuem um tamanho que impede sua difusão através da membrana basolateral, e assim são liberados por exocitose nos vasos linfáticos, que fazem sua drenagem para o sangue (McQuilken, 2021). No ducto torácico, na união das veias subclávia esquerda e jugular interna, são direcionados para o lado direito do coração, onde são lançados na corrente sanguínea pela artéria aorta (Beyer, 2012).

Na corrente sanguínea, as apolipoproteínas Apo-CII e Apo-E são adicionadas aos quilomícrons (Sandesara *et al.*, 2019). Nos adipócitos, na musculatura cardíaca e esquelética, e nas glândulas mamárias em lactação a Apo-CII ativa a lipase lipoproteica (Nelson & Cox, 2014) que hidrolisa os triacilgliceróis presentes nos quilomícrons, liberando ácidos graxos não esterificados e 2-monoacilglicerol (Mead; Irvine; Ramji, 2002), que serão metabolizados ou estocados para gerar energia nesses tecidos (Nelson & Cox, 2014). Após sua hidrólise, o colesterol e a Apo-CII são transferidos para a lipoproteína de alta densidade (HDL), sendo que tal apolipoproteína é um fator determinante para que lipase lipoproteica seja inativada (Sethi; Gibney; Williams, 1993).

Os quilomícrons remanescentes são direcionados para o fígado, onde a Apo-E se liga ao receptor de LDL ou na proteína-1 (Hegele, 2009) presentes nos hepatócitos, que promove sua internalização para o interior da célula (Nelson & Cox, 2014). No fígado, o colesterol é liberado e os quilomícrons remanescentes são hidrolisados por enzimas lisossomais, cujos produtos são utilizados para a produção de VLDL (Nelson & Cox, 2014). Esse percurso dos lipídios dietéticos entre o intestino delgado e o fígado é denominado via exógena (Sandesara *et al.*, 2019).

A VLDL é composta por triacilgliceróis e ésteres de colesterol, e apresenta a Apo-B100 como a principal apoproteína, além da Apo-CII e a Apo-E (Nelson & Cox, 2014). Tal lipoproteína é produzida nos hepatócitos para transportar os triacilgliceróis e o colesterol, oriundos da via endógena, na corrente sanguínea (Beyer, 2012). A proteína de transferência dos triacilgliceróis microsomal (MTP) está diretamente envolvida na produção dessas lipoproteínas (Suzuki & Swift, 2016), e realiza o deslocamento dos triacilgliceróis para a Apo-B48 que é fundamental para a produção de VLDL (Shelness & Sellers, 2001).

Após sua síntese, a VLDL é lançada na corrente sanguínea e sofre a hidrólise pela lipase lipoproteica que promove a formação de VLDL remanescentes, chamados de IDL (Kumari *et al.*, 2021) que poderá ser metabolizada para originar as moléculas de LDL, sendo que tal processo ocorre no sangue sob a atividade da lipase lipoproteica e no fígado por ação da lipase hepática (Mehta & Shapiro, 2022). No fígado a IDL liga-se aos receptores hepáticos através da Apo-E presente em sua estrutura, onde é absorvida e metabolizada pela lipase hepática para formar a LDL (Genest & Libby, 2018).

A LDL apresenta somente a Apo-B100, colesterol e ésteres de colesterol, e transporta o colesterol do fígado para os tecidos periféricos, com destaque para os músculos esqueléticos e os tecidos adiposos. O colesterol não utilizado pelos tecidos retorna ao fígado (Nelson & Cox, 2014), onde é absorvido pelos receptores de LDL (Alabi *et al.*, 2021). Esse conjunto de reações metabólicas que envolvem desde a produção de VLDL até o retorno da LDL para o tecido hepático é denominado via endógena (Nelson & Cox, 2014).

O receptor de LDL (LDLR) está presente na membrana plasmática da maioria das células, e capta o LDL circulante na corrente sanguínea formando o complexo LDL-LDLR que é endocitado. O pH do compartimento membranoso aumenta e o receptor é separado da LDL e retorna para superfície celular. A LDL é direcionada aos lisossomos (Luo *et al.*, 2020), onde a

enzima lipase ácido lisossomal hidrolisa os ésteres de colesterol produzindo o colesterol livre (Li & Pfeffer, 2016), enquanto a Apo-B100 é metabolizada e seus aminoácidos são liberados no citoplasma (Nelson & Cox, 2014). O colesterol pode ser agregado à membrana plasmática ou transferido para o retículo endoplasmático através da proteína 1L (Luo et al., 2020).

O LDLR é importante para o equilíbrio do colesterol no organismo, uma vez que a redução da absorção de LDL pelo LDLR acarreta o acúmulo do mesmo na corrente sanguínea, conforme observado em pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar (Luo; Yang; Song, 2020). Falhas na captação da LDL aumentam o risco para o desenvolvimento da placa de ateroma, pois elas ficarão em excesso na corrente sanguínea (Nelson & Cox, 2014), e poderá ocorrer a sua oxidação e deposição na parede dos vasos sanguíneos, caracterizando o início dessa patologia cardiovascular (Yusuf *et al.*, 2021).

A lipoproteína (a) [Lp(a)] origina-se através do estabelecimento de uma ligação covalente entre a Apo-B100 e a apolipoproteína A (Mehta & Shapiro, 2022). Ela representa um fator de risco genético para o desenvolvimento das patologias cardiovasculares, devido ao seu elevado potencial aterogênico (Zekavast *et al.*, 2018), pois a mesma possui uma porção lipídica de baixa densidade, com maior facilidade de se deslocar até a íntima das artérias e iniciar os processos inflamatórios (Tsimikas & Hall, 2012).

A HDL é composta pela Apo-AI, colesterol e fosfolipídios. A parte interna da HDL possui ésteres de colesterol e uma pequena quantidade de triacilgliceróis envoltos por fosfolipídios e apolipoproteínas (Pownall *et al.*, 2021). Essas lipoproteínas realizam o transporte reverso de colesterol, e por isso são consideradas antiaterogênicas (Kresanov *et al.*, 2021), pois direcionam o colesterol presente nos tecidos periféricos para o fígado (Wu *et al.*, 2007). Esse processo tem início com a produção hepática de Apo-AI e Apo-AII e sua secreção no sangue. Na corrente sanguínea é originada a HDL nascente a partir da junção dessas apolipoproteínas com o colesterol e os fosfolipídios (Vaziri, 2016). Apesar da maior parte do HDL circulante no organismo ser proveniente do fígado, a produção dessa lipoproteína também ocorre no intestino delgado, e após sua síntese é direcionada para a corrente sanguínea através da veia porta (Han *et al.*, 2021).

Posteriormente, o HDL nascente associa-se ao transportador de cassete de ligação de ATP (ABCA1) (Vaziri, 2016). Este promove a captura do colesterol presente em macrófagos (Pownall *et al.*, 2021) bem como em tecidos com elevada concentração de oxisteróis (Nelson & Cox, 2014). Assim, o ABCA1 ativa a enzima hidrolase de éster de colesterol que libera o referido esterol (Vaziri, 2016) localizado dentro da célula para o lado externo da membrana plasmática, permitindo que a partícula de HDL nascente o capture (Nelson & Cox, 2014). A lecitina-colesterol acil transferase (LCAT) (Vaziri, 2016) presente na membrana da HDL (Nelson & Cox, 2014) realiza a esterificação das partículas de colesterol livre (Vaziri, 2016) ao transferir um ácido graxo da posição dois da lecitina presente na porção fosfolipídica da HDL para o grupo três da molécula de colesterol, originando ésteres de colesterol (Smith; Marks; Lieberman, 2007) estocados no interior da HDL (Vaziri, 2016).

A atividade da LCAT provoca a modificação da estrutura da HDL, pois seu enriquecimento com lipídios promove a conformação de disco (HDL3). No sangue, a atividade da proteína de éster de colesterol (CETP) pode transferir ésteres de colesterol da HDL para o LDL (Vaziri, 2016) e a VLDL, e de triacilgliceróis dessas lipoproteínas para a HDL (Smith; Marks; Lieberman, 2007), que então assume a forma de esfera (Vaziri, 2016) transformando-se em HDL2 (Pownall *et al.*, 2021). No fígado, a HDL se liga ao receptor *scavenger* classe BI (SR-BI) que capta o conteúdo lipídico hidrolisado pela lipase hepática (Vaziri, 2016). Parte do colesterol liberado pela HDL nesse órgão é transformado em sais biliares que serão armazenados na vesícula biliar, que secretará a bile no intestino delgado para formar micelas na digestão das substâncias lipídicas. Os sais biliares podem ser reabsorvidos pela circulação entero-hepática (Nelson & Cox, 2014) ou serem eliminados pelo trato digestório (Pownall *et al.*, 2021). Após perder seu conteúdo lipídico, a HDL rompe sua ligação química com seu receptor e

volta à corrente sanguínea para realizar o transporte reverso de colesterol (Vaziri, 2016).

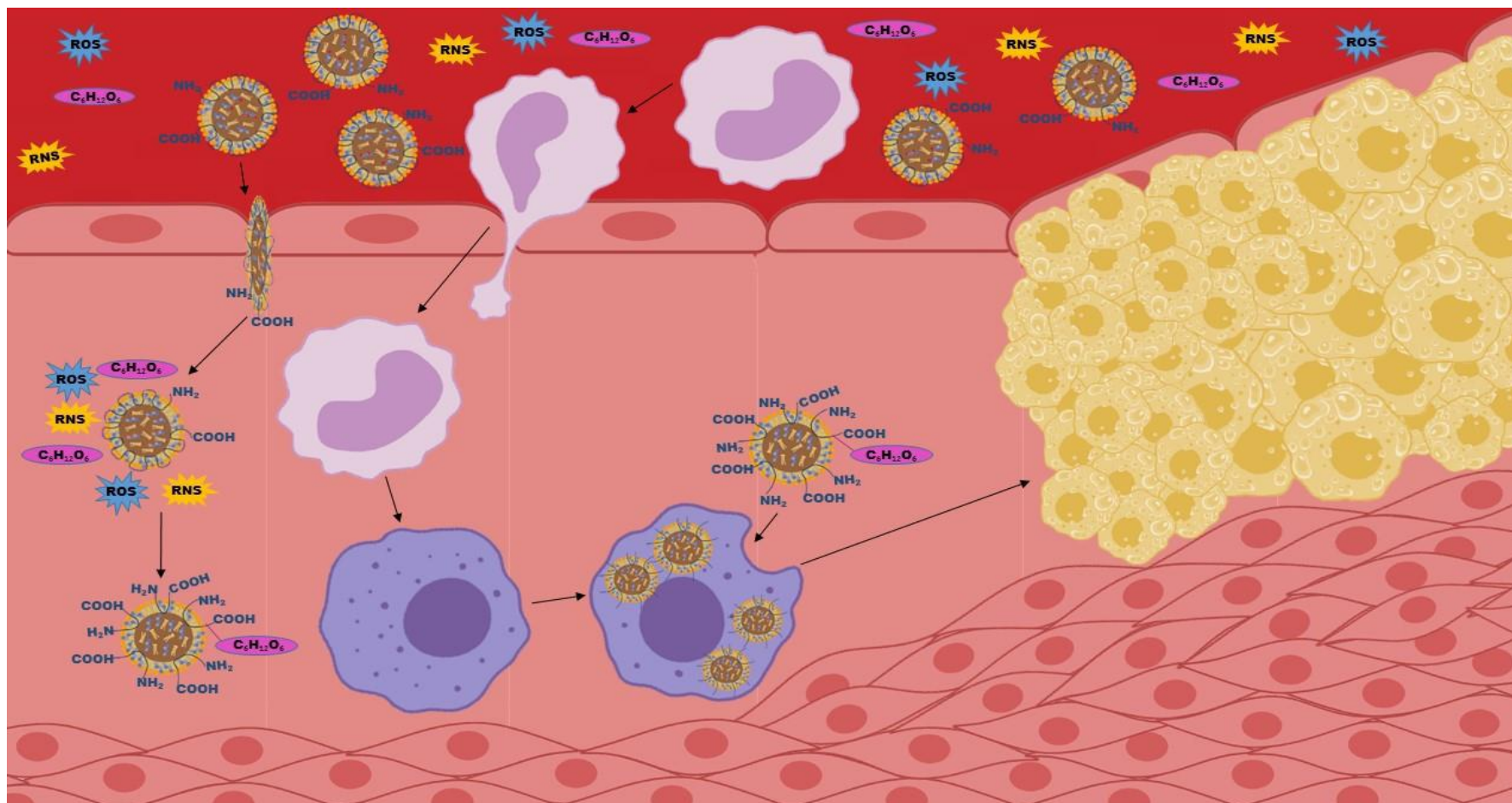
3.2 Formação da placa de ateroma

A aterosclerose é uma patologia caracterizada pela inflamação crônica progressiva (Xue *et al.*, 2021), que começa com a deposição de lipoproteínas ricas em Apo-B (Moore & Tabas, 2011), principalmente a LDL na túnica íntima (Ketelhuth & Hansson, 2016) das artérias (Maguire *et al.*, 2019) em regiões de curvatura e ramificação (Demos; Tamargo; Jo, 2021). Essas regiões são mais susceptíveis ao desenvolvimento das placas de gordura, também chamadas placas ateroscleróticas ou ateromas, pois o fluxo sanguíneo instável ocasiona um pequeno grau de inflamação nessa região (Schober *et al.*, 2015) que confere às suas células endoteliais um fenótipo pró-inflamatório (Feaver *et al.*, 2008).

A hipertensão arterial, o diabetes mellitus (Libby *et al.*, 2019), a obesidade, o tabagismo e os níveis elevados de LDL podem ocasionar alterações nesses vasos, tornando o ambiente favorável ao desenvolvimento da aterosclerose (Libby, 2012). Em situações de equilíbrio, as células imunológicas da corrente sanguínea não penetram o tecido endotelial que envolve a túnica íntima. Entretanto, injúrias no endotélio podem liberar moléculas sinalizadoras que estimulam a migração de células imunológicas para a íntima, desencadeando o processo inflamatório (Libby, 2021).

A patogenia da aterosclerose consiste em uma disfunção endotelial que torna o vaso sanguíneo mais permeável a diversas moléculas (Luz *et al.*, 2018), e favorece a presença de LDL nas artérias que ocasiona a lesão endotelial e a ativação do sistema imunológico (Amir & Binder, 2010; Groner *et al.*, 2021), conforme descrito na Figura 2.

Figura 2 - Processo de formação da aterosclerose.



Legenda da figura: A LDL transloca-se da corrente sanguínea para a íntima, e nessa região sofre modificação pelas espécies reativas derivadas do oxigênio (ROS) e do nitrogênio (RNS) e pela glicosilação da Apo-B100 originando a LDL-oxidada que estimula a migração de monócitos para a região lesionada do tecido que irão se diferenciar em macrófagos. Tais células fagocitarão as partículas oxidadas e originarão as células espumosas, que liberam substâncias e estimulam a migração de células musculares lisas para a túnica íntima arterial. ROS = Espécies reativas de oxigênio, RNS = Espécies reativas de nitrogênio. Fonte: Autores (2022).

Os lipídios exercem um papel de destaque no desencadeamento dessa doença (Moerman *et al.*, 2021), uma vez que o início da patologia é marcado pela deposição de LDL na íntima. Ao contrário do plasma sanguíneo, essa região possui uma menor concentração de substâncias antioxidantes (vitaminas e minerais), e assim, as lipoproteínas que nela se acumulam tornam-se mais susceptíveis à oxidação (Libby, 2019) que acarreta sua modificação estrutural (Insull Jr, 2009). Inicialmente a porção lipídica da lipoproteína sofre ataque de compostos oxidantes (ROS e RNS) e libera substâncias que reagem com a porção proteica da LDL. Ocorrem alterações na estrutura lateral dos aminoácidos da Apo-B100 com o rompimento das ligações peptídicas dessa apolipoproteína (Itabe; Obama; Kato, 2011). Essas reações alteram a estrutura da lipoproteína, que resulta na formação da LDL-oxidada (Ravi *et al.*, 2021), sendo que os excessos de glicose na corrente sanguínea podem gerar modificações na partícula de LDL. Esse monossacarídeo, bem como seus metabólitos, reage com o grupamento amino dos aminoácidos lisina presente na LDL, e altera sua estrutura através da glicação. Tanto a oxidação pelas espécies reativas como a glicação, modificam a LDL e interferem na captação da mesma pelo LDLR e induzem os macrófagos a absorverem partículas de LDL via seu receptor *scavenger* (Soran & Durrington, 2011).

As lipoproteínas modificadas estimulam a imunidade inata (Tabas & Lichtman, 2017) e ativam as células endoteliais (Moore & Tabas, 2011) que liberam moléculas de adesão como as selectinas e quimiocinas (Mestas & Ley, 2008) promovendo o rolamento, a fixação e a diapedese dos monócitos para a íntima (Libby, 2021). A secreção das selectinas (P, E e L) induzem o rolamento e a fixação leucocitária na superfície do vaso. A expressão das moléculas de adesão intercelular (ICAM) e das moléculas de adesão vascular (VCAM-1) promovem a incorporação dos monócitos na parede arterial, sendo que as moléculas de adesão celular plaquetárias (PECAM-1) estimulam a migração de monócitos (Blankenberg *et al.*, 2003) da corrente sanguínea para a túnica íntima da artéria (Alharbi *et al.*, 2021).

Na íntima, os monócitos diferenciam-se em macrófagos (Kim *et al.*, 2021) através de seus receptores *scavengers* (SR-A1) (Moore *et al.*, 2013) que reconhecem a partícula de LDL oxidada e as fagocitam (Soran & Durrington, 2011). Os macrófagos acumulam o conteúdo lipídico em seu interior e assumem uma mudança conformacional, formando as células espumosas (Kim *et al.*, 2021). Essas células acumulam na parede arterial e formam as estrias gordurosas, que representam uma primeira fase da aterosclerose (Poznyak *et al.*, 2020), e retém as lipoproteínas compostas por Apo-B100 na região sub-endotelial, que estimulam a migração de macrófagos e das células dendríticas para esse local (Moore & Tabas, 2011).

As células espumosas liberam citocinas inflamatórias [ex: interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e as proteínas quimioatrativas de monócitos (CCL2 e CCL5)] que atraem novos monócitos para o local (Moore *et al.*, 2013). Também são secretados a netrina I e a semaforina que causam a permanência dos fagócitos nesse local aumentando a intensidade da resposta imunológica (Moore; Sheedy; Fisher, 2013), bem como as espécies reativas de oxigênio (Libby, 2012). A interação de todos esses fatores resulta na inflamação crônica (Moore *et al.*, 2013).

Durante a evolução da aterosclerose, os linfócitos migram para a túnica íntima (Moore & Tabas, 2011) através da ligação VCAM-1, e por interação com as substâncias que os atraem como a proteína 10 induzível (IP-10). Na camada mais interna que compõe a artéria, os linfócitos T CD4+ reconhecem antígenos como a molécula de LDL-oxidada e as proteínas de choque térmico (HSPs) originárias do meio endógeno, e liberam citocinas (Libby, 2012) que induzem a resposta inata e ativam as células musculares lisas (Libby *et al.*, 2019) que secretam interferon gama (IFN- γ) atraindo outros monócitos para a região. Os linfócitos B liberam um integrante da família do fator de necrose tumoral (BAFF) intensificando as complicações da lesão aterosclerótica (Libby, 2021).

As células musculares lisas atuam em todas as fases dessa patologia (Basatemur *et al.*, 2019), e com o agravamento da lesão, alguns mediadores sintetizados pelos leucócitos podem induzir (Libby *et al.*, 2019) essas células presentes na túnica média a migrar para a íntima (Soehnlein & Libby, 2021). Nessa camada arterial, elas se multiplicam e favorecem a

aglomeração de células (Libby, 2021) que liberam colágeno, elastina, glicosaminoglicanos e proteoglicanos que formarão a matriz celular e a capa fibrosa, tornando-a firme e resistente (Libby *et al.*, 2019).

Com o avanço da lesão e da formação das células espumosas, os macrófagos M2 (Moore & Tabas, 2011), que são anti-inflamatórios (Luz *et al.*, 2018), migram para a área lesionada para realizar o processo denominado eferocitose que consiste na captura dos macrófagos M1 (Moore & Tabas, 2011), os quais são pró-inflamatórios (Luz *et al.*, 2018), e estão presentes na placa. Todavia, se a eferocitose for deficiente ocorre a deposição excessiva de macrófagos M1, que sofrem a morte celular programada (Moore & Tabas, 2011). A apoptose das células espumosas ocasiona a formação do núcleo necrótico (Chinetti-Gbaguidi *et al.*, 2015), que torna a placa frágil (Tajbakssh *et al.*, 2020). Também ocorrem interferências em fatores que controlam o processo de mineralização, ocasionando a calcificação do vaso (Haarhaus *et al.*, 2017) que pode contribuir para o rompimento das placas ateroscleróticas (Liu *et al.*, 2018).

Os macrófagos produzem as metaloproteinases que digerem a matriz extracelular, enfraquecendo a placa fibrosa (Libby, 2012). O fator de necrose tumoral gama (TNF- γ) liberado por células T CD4+ altera a produção de colágeno e elastina por parte das células musculares lisas, e a capa fibrosa que reveste a placa se torna frágil podendo romper-se (Libby *et al.*, 2019). A fragilidade da placa promovida pela formação do núcleo necrótico (Chinetti-Gbaguidi; Colin; Staels, 2015), bem como a atividade das metaloproteinases (Libby, 2012) e do TNF- γ favorece o rompimento da placa de ateroma (Libby *et al.*, 2019). Tal processo pode resultar na formação de trombos que comprometem a passagem de sangue (Libby *et al.*, 2019), e dificultam sua chegada aos tecidos (O'Connor; Cahill; McGuinness, 2020), ocasionando a isquemia que é uma das principais causas de infarto do músculo cardíaco (Libby *et al.*, 2019) e do acidente vascular cerebral, sendo que ambos promovem a morte súbita como complicações do rompimento da placa de ateroma (Moore & Tabas, 2011).

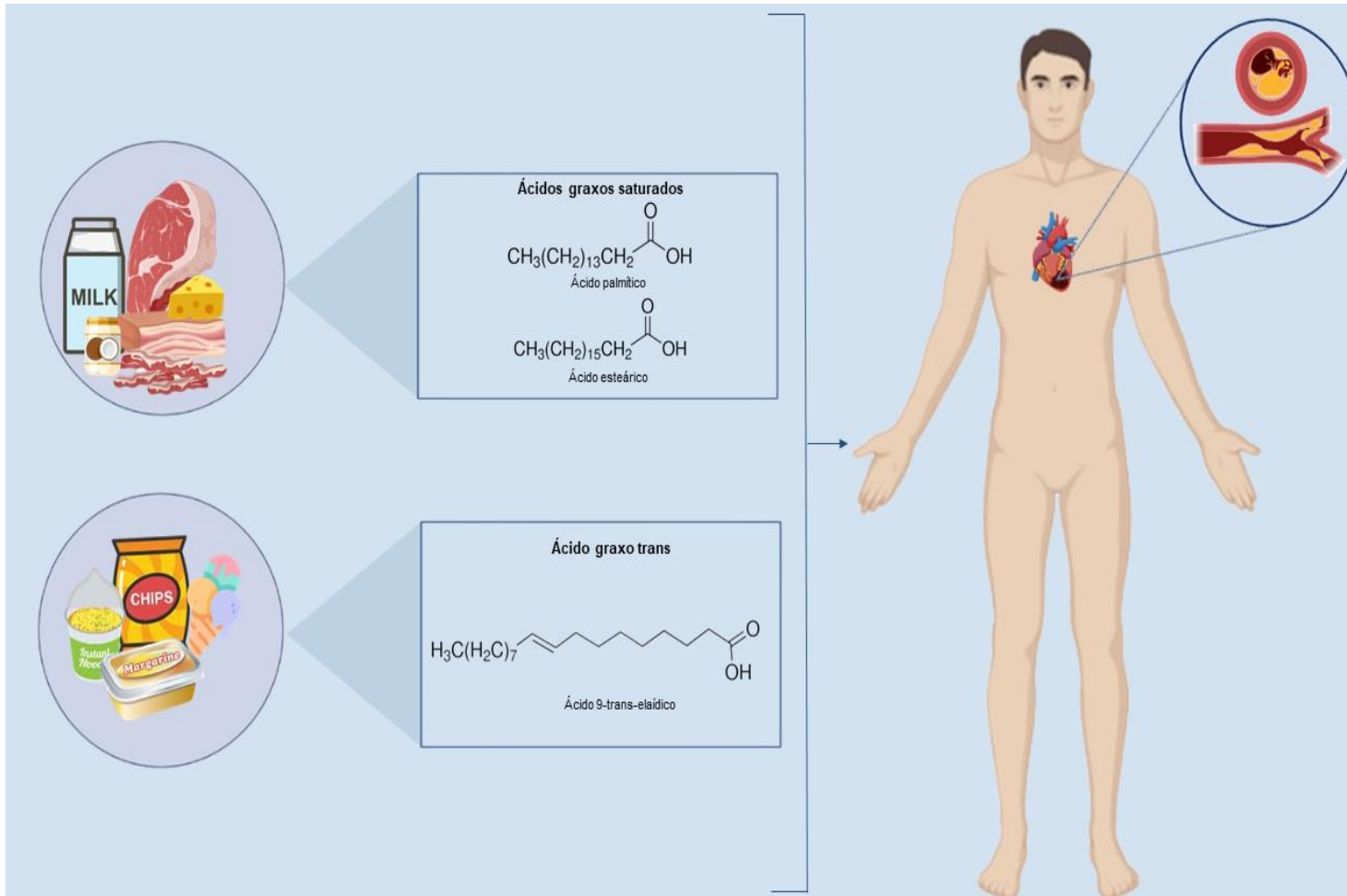
Embora as complicações clínicas da aterosclerose surjam por volta dos 60 anos, é importante destacar que o processo de formação da placa de ateroma inicia na infância. Assim, no intuito de prevenir o desenvolvimento dessa patologia é preciso se atentar aos fatores de risco da mesma, e adotar um estilo de vida saudável desde a primeira infância (Oliveira *et al.*, 2010).

3.3 Alimentação e a placa de ateroma

3.3.1 Alimentação não saudável como fator contribuinte para a placa de ateroma

Os hábitos e costumes da civilização contemporânea são marcados pela ingestão de dietas não saudáveis que são fatores contribuintes para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares (Barba-Orellana *et al.*, 2020), pois essas são caracterizadas pela baixa ingestão de alimentos *in natura* (Kovačević *et al.*, 2020) que contém vitaminas, minerais, compostos bioativos (Ruiz-Léon *et al.*, 2019) e ácidos graxos insaturados (Gallagher, 2012; Ruiz-Léon *et al.*, 2019), e pela elevada ingestão de ácidos graxos de cadeia saturada ou trans (Torres *et al.*, 2015), conforme demonstrado na Figura 3. Tal padrão alimentar pode favorecer a produção excessiva de radicais livres (Costa *et al.*, 2020) e a inflamação (Rondanelli *et al.*, 2021), que estão envolvidos no desenvolvimento das patologias cardiovasculares (Battino *et al.*, 2021).

Figura 3 - Dieta pró-aterogênica e seus possíveis efeitos sobre a saúde cardiovascular.



Legenda: Os alimentos com elevados teores de gorduras saturadas contribuem para o desenvolvimento da placa de ateroma, visto que participam das vias que induzem o aumento das concentrações de LDL e a redução da HDL. Fonte: Autores (2022).

Os ácidos graxos saturados são compostos lipídicos caracterizados pela ausência de insaturações em sua cadeia carbônica, encontrados principalmente em alimentos de origem animal, como os ácidos palmítico (C16:0) e esteárico (C18:0) presentes em gorduras animais, o ácido mirístico (C14:0) do leite e seus derivados, mas também são encontrados em alimentos de origem vegetal como o ácido láurico (C12:0) do óleo de coco (Gallagher, 2012). Os ácidos graxos saturados provenientes da alimentação estão diretamente relacionados às quantidades de colesterol da circulação sanguínea, pois inibem a absorção de colesterol pelo receptor LDL (LDLR) e provoca um desequilíbrio entre as concentrações de colesterol intra e extracelular (Gu & Yin, 2020).

A escassez de colesterol no meio intracelular ativa a via da proteína 2 de ligação ao elemento regulador de esterol (SREBP2) que estimula a síntese de colesterol, embora haja excedentes do mesmo no meio extracelular (Gu & Yin, 2020). Dessa forma, a ingestão elevada de ácidos graxos saturados ocasiona o aumento dos teores de colesterol sanguíneo (Vallim & Salter, 2010). Assim, recomenda-se o consumo de ácidos graxos saturados até 10% do valor calórico total da dieta, e para indivíduos com hipercolesterolemia a ingestão deve ser $\leq 7\%$ (Mach *et al.*, 2020).

Os ácidos graxos trans são produzidos pelas bactérias no rúmen dos bovinos e ovinos ou podem ser formados durante o processo de hidrogenação em alguns produtos alimentícios (Gallagher, 2012; Raymond & Couch, 2018), e estão presentes em alimentos como a margarina e a gordura vegetal hidrogenada (Gallagher, 2012). Tais compostos estão associados ao desenvolvimento de patologias do sistema circulatório (Lichtenstein, 2014), pois induzem o aumento dos teores séricos de LDL e a diminuição de HDL (Aronis; Klan; Mantzoros, 2012; Islam *et al.*, 2019; Shah & Thadani, 2019), visto que os ácidos graxos trans aumentam a atividade da CETP presente no plasma sanguíneo, e estimulam uma maior transferência de ésteres de colesterol da HDL para a LDL (Khosla & Hayes, 1996). Assim, recomenda-se que a ingestão dos ácidos graxos trans seja evitada (Gallagher, 2012).

3.3.2 Alimentação saudável como fator protetor contra a placa de ateroma

A importância de uma alimentação equilibrada remete a Antiguidade Clássica, pois Platão (V a IV a.C.) enfatizava sobre a necessidade da moderação, que o mesmo também atribuía aos hábitos alimentares da humanidade. Para o filósofo, a alimentação saudável deveria ser à base de hortaliças, frutas e grãos, enquanto os produtos de origem animal e alcoólicos deveriam ser ingeridos com prudência, pois seu excesso poderia desenvolver comorbidades (Skiadas & Lascaratos, 2001). Para o médico e filósofo Hipócrates (460-377 a.C.), a alimentação adequada era um ponto-chave para a preservação da saúde, visto que o mesmo afirmava “que seu alimento seja seu remédio, e seu remédio seu alimento” (Biziulevičius & Kazlauskaitė, 2007).

Na contemporaneidade, a alimentação equilibrada é vista como um pilar essencial para a manutenção da saúde, bem como a prevenção e o tratamento de doenças (Torres *et al.*, 2015), visto que os hábitos alimentares são fatores de risco que podem ser controlados e modificados (Silva *et al.*, 2021). O consumo de alimentos *in natura*, que são fontes de ácidos graxos insaturados (ômega 3, 6 e 9), compostos bioativos e substâncias antioxidantes estão diretamente relacionados a prevenção e/ou tratamento da aterosclerose (Ruiz-Léon *et al.*, 2019), conforme pode ser observado na Figura 4.

As fibras alimentares mais e menos solúveis são substâncias de origem vegetal presentes em frutas, verduras, legumes e cereais que não sofrem digestão ao passar pelo trato digestório (Gallagher, 2012). A ingestão limitada desses compostos está relacionada ao desenvolvimento das doenças que afetam o sistema circulatório (Dominguez & Barbagallo, 2020). O consumo de fibras influencia na concentração sérica de lipídios, uma vez que as moléculas mais solúveis como a pectina e as gomas se ligam de maneira irreversível aos ácidos biliares e ao colesterol, promovendo a eliminação destes pelas fezes (Gallagher, 2012).

No intestino grosso, as fibras, principalmente as mais solúveis, como a pectina e a betaglucana (Gallagher, 2012), são fermentadas pelas bactérias da microbiota intestinal, e originam ácidos graxos de cadeia curta (ex: acético, propiônico e butírico), os quais são absorvidos e metabolizados pelas células intestinais. Os ácidos (acético e butírico) são utilizados como fonte energética pelos enterócitos (Brüssow & Parkinson, 2014), enquanto o propiônico é direcionado ao fígado pela circulação portal (Demigné *et al.*, 1995), onde inibe a enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase) (Nie & Luo, 2021) limitante na biossíntese de colesterol através da via do mevalonato (DeBose-Boyd, 2008). Assim, a produção de colesterol torna-se inibida, e tal fato contribui para a redução da concentração sérica de colesterol (Raymond & Couch, 2018).

Os ácidos graxos monoinsaturados apresentam somente uma ligação dupla em sua cadeia carbônica, e na dieta o principal representante é o ácido oleico (C18:1) que está presente em alimentos como o óleo de canola (Gallagher, 2012), azeite de oliva (Sabatini; Perri; Rongai, 2018) e o abacate (Wang *et al.*, 2020). Tal composto possui propriedade ateroprotetora, pois as partículas de LDL que contém ácidos graxos monoinsaturados em sua composição são menos susceptíveis ao processo de oxidação, e assim evita-se a lesão endotelial pelas LDL-oxidadas e a ativação leucocitária (López-Miranda; Pérez-Martínez; Pérez-Jiménez, 2006), impedindo o início da aterosclerose induzida pela lesão endotelial e a alteração no metabolismo de lipoproteínas (Alharbi *et al.*, 2021; Ardestani *et al.*, 2021; Ballout & Remaley, 2021; Kiani, 2022).

Os ácidos graxos poli-insaturados apresentam duas ou mais ligações duplas em sua cadeia carbônica. Os principais ácidos graxos poli-insaturados são o ômega 6 (ácido linoleico - C18:2) encontrado em óleos vegetais como soja e milho, e o ômega 3 (ácido alfa-linolênico - C18:3) presente em peixes marinhos (ex: sardinha, salmão e o arenque), castanhas e semente de linhaça (Gallagher, 2012). O organismo humano é incapaz de sintetizar tais compostos, e por isso são considerados ácidos graxos essenciais (Saini & Keum, 2018), e precisam ser adquiridos via alimentação (Gallagher, 2012). Tais ácidos graxos são utilizados como substrato para a síntese de compostos importantes para a manutenção da homeostase do corpo humano como o ácido araquidônico (C20:4) o qual é derivado do ômega 6, e os ácidos eicosapentaenoico (EPA - C20:5) e docosahexaenoico (DHA - C22:6), os quais são sintetizados a partir do ômega 3 (Simopoulos, 2006). Os ácidos graxos poli-insaturados, principalmente o EPA e o DHA, apresentam propriedades anti-inflamatórias (Tortosa-Caparrós *et al.*, 2017), enquanto o ácido araquidônico (20:4) é utilizado para a produção de compostos com atividade pró-inflamatória como os leucotrienos e as prostaglandinas (Innes & Calder, 2018).

Atualmente as dietas ocidentais apresentam uma elevada proporção de ômega 6/ômega 3, que varia de 15/1 a 16,7/1. Tal fator é preocupante, pois enquanto o ômega 3 apresenta atividade anti-inflamatória por diminuir a expressão de moléculas pró-inflamatórias (ex: TNF- α e IL-6) (Simopoulos, 2006), os ácidos graxos ômega 6 originam mediadores pró-inflamatórios (Saini & Keum, 2018), e dessa forma a ingestão desproporcional dos ômega 6/3 pode oxidar a molécula de LDL por favorecer um ambiente pró-inflamatório ao organismo (Simopoulos, 2006). Assim, a proporção ideal de ômega 6/3 foi estimada de 2:1 a 3:1, priorizando-se a ingestão de ácido graxo ômega 3 dos alimentos de origem vegetal e marinhos (Gallagher, 2012).

As espécies reativas derivadas do oxigênio e do nitrogênio são determinantes para a ocorrência da aterosclerose (Santos *et al.*, 2020), pois afetam a funcionalidade e a estrutura das moléculas que compõem o organismo, como as proteínas, os

lipídios, as bases nitrogenadas e os carboidratos (Tvdá & Benko, 2020) ao retirarem elétrons e prótons e desestabilizarem as células (Smith; Marks; Lieberman, 2007) ocasionando o estresse oxidativo das mesmas (Costa *et al.*, 2020). Assim, é importante consumir alimentos fontes de antioxidantes (Santos *et al.*, 2020) como frutas, hortaliças (Bachetti *et al.*, 2019) e oleaginosas como as nozes (Santos *et al.*, 2020) que sequestram/estabilizam essas espécies, impedindo a oxidação de lipoproteínas presentes no plasma sanguíneo (Bachetti *et al.*, 2019), e prevenindo o desenvolvimento das patologias cardiovasculares (Kruger *et al.*, 2014).

Destacam-se como antioxidantes obtidos pela alimentação os flavonoides, uma classe de polifenóis reconhecidas por suas propriedades anti-inflamatórias e antiaterogênicas (Alharbi *et al.*, 2021). Fazem parte desse grupo os flavonóis, as flavonas, as flavanonas, os flavanóis, as procianidinas, as antocianidinas e as isoflavonas. Os flavonóis estão presentes em alimentos como cebolas, brócolis, chá, maçã e mirtilos, sendo os principais compostos bioativos presentes nesses alimentos o kaempferol e a quercetina. Já as flavonas são encontradas no chá de camomila, frutas cítricas, salsa, alho e pimenta, e possuem como compostos de destaque a apigenina e a luteolina. Frutas cítricas, tomate e hortelã contém flavanonas como a naringerina e o eriodictol. No grupo dos flavanóis destacam-se as catequinas e epicatequinas que tem como fontes dietéticas o damasco, o cacau e as uvas. Teaflavinas e tearubiginas são classificadas como procianidinas, e são encontradas na maçã, uva e no cacau. Frutas de coloração vermelha e roxa, como a uva e a cereja, contém cianidinas, malvindinas e peonidinas que compõe a classe das antocianidinas. A soja, os ovos, os lácteos animais e as carnes contém isoflavonas como a daidzeína, a genisteína e a gliciteína (Khan *et al.*, 2021).

As vitaminas A, C e E possuem efeito antioxidante (Godala *et al.*, 2016; Uesugi *et al.*, 2017), sendo que a vitamina A possui sua forma ativa (pré-vitamina A) e está presente em alimentos como o fígado, a gema dos ovos e a manteiga. Os alimentos vegetais de cor amarelo-alaranjados como a cenoura, a abóbora e mamão possuem carotenoides (alfa e beta) que são precursores dessa vitamina, e quando absorvidos os mesmos são transformados em retinol no intestino delgado ou no fígado. A vitamina C está presente em frutas (ex: acerola, goiaba, laranja, limão e siriguela) e atua nos meios intra e extracelular neutralizando os radicais livres ou estabilizando a vitamina E oxidada das membranas celulares. A vitamina E encontra-se em sementes (ex: nozes, amêndoas, castanhas, azeites e óleos), e exerce seu papel antioxidante nas membranas celulares (Gallagher, 2012).

O sistema de defesa endógeno é composto por enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase, a glutatona peroxidase e a catalase. Ele é fundamental para a homeostase redox e a manutenção da saúde do organismo (Radomska-Leśniewska; Balan; Skopiński, 2017) haja visto, que essas enzimas reagem com as espécies reativas de oxigênio e as transformam em substâncias não tóxicas para as células (Smith; Marks; Lieberman, 2007). Dessa forma, os minerais zinco (Zn), cobre (Cu), manganês (Mn), selênio (Se) e ferro (Fe) também atuam na neutralização de radicais livres, pois são fundamentais ao funcionamento de tais enzimas (Gallagher, 2012). O zinco e o cobre constituem o sítio ativo da enzima antioxidante glutatona peroxidase (G-PxSOD) (Manieri *et al.*, 2021), e em conjunto com esses minerais, o manganês exerce um importante papel na defesa antioxidante, pois atua como cofator enzimático da SOD (Chen; Bornhorst; Aschner, 2018). O selênio constitui a estrutura da glutatona peroxidase (G-Px), uma selenoproteína que neutraliza espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (Shreenath; Hashmi; Dooley, 2024). Já o ferro compõe a estrutura da catalase, uma enzima essencial para a neutralização de radicais livres nas reações de oxirredução (Ems; Lucia; Huecker, 2022). São alimentos fontes de zinco as carnes vermelhas e as vísceras. O cobre é encontrado em alimentos como mariscos, vísceras e carnes vermelhas (ex: músculos). A castanha-do-Pará, as carnes e as vísceras são boas fontes dietéticas de selênio. Já o manganês é encontrado em leguminosas, grãos integrais e nozes. Alimentos de origem animal como as carnes e os ovos são fontes de ferro heme, já os vegetais folhosos verdes escuros como a couve e o espinafre são fontes de ferro não heme (Gallagher, 2012). Assim, é

importante realizar a ingestão adequada dessas vitaminas e minerais para manter a saúde e o bem-estar.

4. Considerações Finais

A aterosclerose contribui para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares como o infarto e o acidente cardiovascular cerebral, sendo as principais causas de óbitos na contemporaneidade. Essa patologia consiste em um processo inflamatório crônico proporcionado inicialmente pela injúria endotelial, associada a oxidação da partícula de LDL, que promove a liberação de moléculas que ativam as células do sistema imunológico.

A alimentação exerce um papel determinante nesse processo, visto que alguns nutrientes como os ácidos graxos saturados e trans estimulam o aumento das concentrações de LDL no plasma sanguíneo, enquanto os ácidos graxos insaturados e as fibras diminuem suas concentrações. Ressalta-se ainda o papel das substâncias antioxidantes como os flavonoides, as vitaminas e os minerais que atuam neutralizando os radicais livres.

Em virtude dos fatos mencionados, fica evidente a importância da alimentação para prevenir e/ou minimizar a evolução da aterosclerose e garantir uma maior qualidade de vida aos indivíduos. Assim, faz-se necessário a reeducação alimentar e nutricional para conscientizar a população sobre a importância de uma rotina alimentar saudável em quantidade e qualidade.

Uma vez que essa pesquisa enfatiza sobre os benefícios da ingestão de determinados nutrientes, a mesma pode servir de embasamento teórico para trabalhos futuros sobre a aplicação de nutrientes no tratamento da patologia aterosclerótica, que acomete uma parcela significativa da população mundial.

Referências

- Agrawal, S., Zaritsky, J. J., Fornoni, A., & Smoyer, W. E. (2018). Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat. Rev. Nephrol.*, 14:54-70. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.155>.
- Alabi, A., Xia, X-D., Gu, H-M., Wang, F., Deng, S-J., & Yang, N. *et al.* (2021). Membrane type 1 matrix metalloproteinase promotes LDL receptor shedding and accelerates the development of atherosclerosis. *Nat. Commun.*, 12:1889. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22167-3>.
- Alharbi, M. O., Dutta, B., Goswami, R., Sharma, S., Lei, K. Y., & Rahaman, S. O. (2021). Identification and functional analysis of a biflavone as a novel inhibitor of transient receptor potential vanilloid 4-dependent atherogenic processes. *Sci. Rep.*, 11:8173. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87696-9>.
- Amir, S., & Binder, C. J. (2010). Experimental immunotherapeutic approaches for atherosclerosis. *Clinic. Immunol.*, 134:66-79. doi: 10.1016/j.clim.2009.07.009.
- Ardestani, S. B., Eftedal, J., Pedersen, M., Jeppesen, P. B., Norregaard, R., & Matchkov, V. V. (2020). Endothelial dysfunction in small arteries and early signs of atherosclerosis in ApoE knockout rats. *Sci. Rep.*, 10:15296. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72338-3>.
- Aronis, K. N., Khan, S. M., & Mantzoros, C. S. (2012). Effects of trans fatty acids on glucose homeostasis: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials. *Am. J. Clin. Nutr.*, 96:1093-1099. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.040576>.
- Bachetti, T., Turco, I., Urbano, A., Morres, C., & Ferreti, G. (2019). Relationship of fruit and vegetable intake to dietary antioxidant capacity and markers of oxidative stress: A sex-related study. *Nutrition*, 61:164-172. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.10.034>.
- Ballout, R. A., & Remaley, A. T. (2021). Pediatric dyslipidemias: Lipoprotein metabolism disorders in children. *In book: Biochemical and molecular basis of pediatric disease*. Edition: 5th Edition. *Chapter*: 28, 965-1022. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817962-8.00002-0>.
- Barba-Orellana, S., Barba, F. J., Quilez, F., Cuesta, L., Denoya, G. I., & Vieira, P. *et al.* (2020). Nutrition, public health, and sustainability: an overview of current challenges and future perspectives. *In book: Agri-food industry strategies for healthy diets and sustainability. Chapter* 1, 3-50. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817226-1.00001-1>.
- Basatemur, G. L., Jorgensen, H. F., Clarke, M. C. H., Bennett, M. R., & Mallat, Z. (2019). Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.*, 16:727-744. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0227-9>.
- Battino, M., Giampieri, F., Cianciosi, D., Ansary, J., Chen, X., & Zhang, D. *et al.* (2021). The roles of strawberry and honey phytochemicals on human health: A possible clue on the molecular mechanisms involved in the prevention of oxidative stress and inflammation. *Phytomedicine*, 86:153170. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153170>.

- Behl, T., Bungau, S., Kumar, K., Zengin, G., Khan F., & Kumar, A. *et al.* (2020). Pleotropic effects of polyphenols in cardiovascular system. *Biomed. Pharmacother.*, 130:110714. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110714>.
- Beilstein, F., Carrière, V., Leturque, A., & Demignot, S. (2016). Characteristics and functions of lipid droplets and associated proteins in enterocytes. *Exp. Cell. Res.*, 340:172-179. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2015.09.018>.
- Beyer, P. L. (2012). Ingestão, digestão, absorção, transporte e excreção de nutrientes. In: Mahan, L., & Escott-Stump, S. Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia, São Paulo: Elsevier, Capítulo 1, 40-71.
- Biziulevičius, G. A., & Kazlauskaitė, J. (2007). Following Hippocrates' advice 'Let food be thy medicine and medicine be thy food': An alternative method for evaluation of the immunostimulatory potential of food proteins. *Med. Hypotheses*, 68:712-713. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.09.001>.
- Blankenberg, S., Barbaux, S., & Tiret, L. (2003). Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 170:191-203. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(03\)00097-2](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(03)00097-2).
- Brüssow, H., & Parkinson, S. J. (2014). You are what you eat. *Nat. Biotechnol.*, 32:243-245. <https://doi.org/10.1038/nbt.2845>.
- Busatto, S., Walker, S. A., Grayson, W., Pham, A., Tian, M., & Nesto, N. *et al.* (2020). Lipoprotein-based drug delivery. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 159:377-390. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.08.003>.
- Castaño, D., Rattanasopa, C., Monteiro-Cardoso, V. F., Corliand, M., Liu, Y., & Zhong, S. *et al.* (2020). Lipid efflux mechanisms, relation to disease and potential therapeutic aspects. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 159:54-93. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.04.013>.
- Chen, P., Bornhorst, J., & Aschner, M. (2018). Manganese metabolism in humans. *Front. Biosci.*, 23:1655-1679. <https://doi.org/10.2741/4665>.
- Chinetti-Gbaguidi, G., Colin, S., & Staels, B. (2015). Macrophage subsets in atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.*, 12:10-17. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.173>.
- Cortes, V. A., Busso, D., Maiz, A., Arteaga, A., Nervi, F., & Rigotti, A. (2014). Physiological and pathological implications of cholesterol. *Front. Biosci.*, 19:416-428. <https://doi.org/10.2741/4216>.
- Costa, M. R., Garcia, J. L., Silva, C. C. V. A., Ferraz, A. P. C. R., Francisqueti-Ferron, V. F., & Ferron, A. J. T. *et al.* (2020). Pathological bases of oxidative stress in the development of cardiovascular diseases. In book: Pathology and oxidative stress and dietary antioxidante. Chapter 4, 39-48. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815972-9.00004-4>.
- DeBose-Boyd, R. A. (2008). Feedback regulation of cholesterol synthesis: sterol-accelerated ubiquitination and degradation of HMG CoA reductase. *Cell Res.*, 18:609-621. <https://doi.org/10.1038/cr.2008.61>.
- Demigné, C., Morand, C., Levrat, M-A., Besson, C., Moundras, C., & Rémésy, C. (1995). Effect of propionate on fatty acid and cholesterol synthesis and on acetate metabolism in isolated rat hepatocytes. *Br. J. Nutr.*, 74:209-219. <https://doi.org/10.1079/BJN19950124>.
- Demignot, S., Beilstein, F., & Morel, E. (2014). Triglyceride-rich lipoproteins and cytosolic lipid droplets in enterocytes: Key players in intestinal physiology and metabolic disorders. *Biochimie*, 96:48-55. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.07.009>.
- Demos, C., Tamargo, I., & Jo, H. (2021). Biomechanical regulation of endothelial function in atherosclerosis. In book: Biomechanics of coronary atherosclerotic plaque. Chapter 1, 3-47. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817195-0.00001-9>.
- Dominguez, L. J., & Barbagallo, M. (2020). Dietary fiber intake and the Mediterranean population. In book: The Mediterranean diet. Second Edition. Chapter 23, 257-265. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818649-7.00023-0>.
- Ems, T., Lucia, K. S., & Huecker, M. R. (2022). Biochemistry, iron absorption. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Feaver, R. E., Hastings, N. E., Pryor, A., & Blackman, B. R. (2008). GRP78 upregulation by atheroprone shear stress via p38-, alpha2beta1-dependent mechanism in endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 28:1534-1541. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.167999>.
- Gallagher, M. L. (2012). Ingestão: os nutrientes e seu metabolismo. In: Mahan, L., & Escott-Stump, S. Krause: Alimentos, nutrição e dietoterapia. Elsevier, 3:99-294.
- García, T. J., & Agüero, S. D. (2014). Fosfolípidos: propiedades y efectos sobre la salud. *Nutri. Hosp.*, 31:76-83. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.31.1.7961>.
- Genest, J., & Libby, P. (2018). Distúrbios das lipoproteínas e doença cardiovascular. In: Mann, D. L., Zipes, D. P., Libby, P., & Bonow, R. O. Braunwald: Tratado de doenças cardiovasculares. São Paulo: Elsevier, Capítulo 45, 2556-2612.
- Godala, M. M., Materek-Kusmierkiewics, I., Moczulski, D., Rutkowski, M., Szatko, F., & Gaszyńska, E. *et al.* (2016). Lower plasma levels of antioxidant vitamins in patients with metabolic syndrome: A case control study. *Adv. Clin. Exp. Med. JCR*, 25:689-700. <https://doi.org/10.17219/acem/41049>.
- Groner, J., Goepferich, A., & Breunig, M. (2021). Atherosclerosis: Conventional intake of cardiovascular drugs versus delivery using nanotechnology - A new chance for causative therapy? *J. Control. Release*, 333:536-559. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.03.034>.
- Gu, Y., & Yin, J. (2020). Saturated fatty acids promote cholesterol biosynthesis: Effects and mechanisms. *Obes. Med.*, 18:100201. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100201>.
- Haarhaus, M., Brandenburg, V., Kalantar-Zadeh, K., Stenvinkel, P., & Magnusson, P. (2017). Alkaline phosphatase: A novel treatment target for cardiovascular disease in CKD. *Nat. Rev. Nephrol.*, 13:429-442. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.60>.

- Han, Y.-H., Onufer, E. J., Huang, L.-H., Sprung, R. W., & Davidson, W. S. *et al.* (2021). Enterically derived high-density lipoprotein restrains liver injury via the portal vein. *Science*, 373:eabe6729. doi: 10.1126/science.abe6729.
- Heeren, J., & Scheja, L. (2021). Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. *Mol. Metab.*, 50:1011238. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101238.
- Hegele, R. A. (2009). Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat. Rev. Genet.*, 10:109-121. <https://doi.org/10.1038/nrg2481>.
- Hegele, R. A. (2021). Lipoprotein and lipid metabolism. *In book: Emery and rimoin's principles and practice of medical genetics and genomics*. Seven Edition. Chapter 7, 235-278. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812535-9.00007-8>.
- Innes, J. K., & Calder, P. C. (2018). Omega-6 fatty acids and inflammation. Prostaglandins Leukot. *Essent. Fat. Acids*, 132:41-48. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2018.03.004>.
- Insull Jr, W. (2009). The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am. J. Med.*, 122:S3-S14. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.10.013>.
- Islam, A., Amin, M. N., Siddiqui, S. A., Hossain, P., Sultana, F., & Kabir, R. (2019). Trans fatty acids and lipid profile: A serious risk factor to cardiovascular disease, cancer and diabetes. *Diabetes Metab. Syndr.*, 13:1643-1647. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.03.033>.
- Itabe, H., Obama, T., & Kato, R. (2011). The dynamics of oxidized LDL during atherogenesis. *J. Lipids*, 2011:418313. <https://doi.org/10.1155/2011/418313>.
- Ketelhuth, D. F. J., & Hansson, G. K. (2016). Adaptive response of T and B cells in atherosclerosis. *Circ. Res.*, 118:668-678. <http://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306427>.
- Khan, J., Deb, P. K., Priya, S., Medina, K. D., Devi, R., & Walode, S. G. *et al.* (2021). Dietary flavonoids: Cardioprotective potential with antioxidant effects and their pharmacokinetic, toxicological and therapeutic concerns. *Molecules*, 26:4021. <https://doi.org/10.3390/molecules26134021>.
- Khosla, P., & Hayes, K. C. (1996). Dietary trans-monounsaturated fatty acids negatively impact plasma lipids in humans: Critical review of the evidence. *J. Am. Coll. Nutr.*, 15:325-339. doi: 10.1080/07315724.1996.10718607.
- Kiani, R. (2022). Dyslipidemia. *In book: Practical cardiology*. Second Edition. Chapter 21, 387-393. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-80915-3.00031-4>.
- Kim, K.-W., Ivanov, S., & Williams, J. W. (2021). Monocyte recruitment, specification, and function in atherosclerosis. *Cells*, 10:15. <https://doi.org/10.3390/cells10010015>.
- Kovačević, D. B., Brdar, D., Fabečić, P., Barba, F. J., Lorenzo, J. M., & Putnik, P. (2020). Strategies to achieve a healthy and balanced diet: fruits and vegetables as a natural source of bioactive compounds. *In book: Agri-food industry strategies for healthy diets and sustainability*. Chapter 2, 51-88. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817226-1.00002-3>.
- Kresanov, P., Mykkänen, J., Ahotupa, M., Ala-Korpela, M., Juolana, M., & Kaikkonen, J. *et al.* (2021). The associations of oxidized lipoprotein lipids with lipoprotein subclass particle concentrations and their lipid compositions. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Free Radic. Biol. Med.*, 162:225-232. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.020>.
- Kruger, M. J., Davies, N., Myburgh, K. H., & Lecour, S. (2014). Proanthocyanidins, anthocyanins and cardiovascular diseases. *Food Res. Int.*, 59:41-52. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2014.01.046>.
- Kumari, A., Kristensen, K. K., Ploug, M., & Whinter, A.-M. L. (2021). The importance of lipoprotein lipase regulation in atherosclerosis. *Biomed.*, 9:782. <https://doi.org/10.3390/biomed9070782>.
- Lammers, T., & Noels, H. (2020). Lipids in disease pathology, diagnosis & therapy. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 159:1-3. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.11.006>.
- Li, J., & Pfeffer, S. R. (2016). Lysosomal membrane glycoproteins bind cholesterol and contribute to lysosomal cholesterol export. *eLife*, 5:e21635. <https://doi.org/10.7554/eLife.21635.002>.
- Libby, P. (2012). Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 32:2045-2051. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179705>.
- Libby, P. (2018). Biologia vascular da aterosclerose. *In: Mann, D. L., Zipes, D. P., Libby, P., & Bonow, R. O. Braunwald: Tratado de doenças cardiovasculares*. São Paulo: Elsevier, Capítulo 41, 2269-2308.
- Libby, P. (2021). The changing landscape of atherosclerosis. *Nat.*, 592:524-533. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>.
- Libby, P., Buring, J. E., Badimon, L., Hansson, G. K., Deanfield, J., & Bittencourt, M. S. *et al.* (2019). Atherosclerosis. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 5:56. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>.
- Lichtenstein, A. H. (2014). Dietary trans fatty acids and cardiovascular disease risk: past and present. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 16:433. <https://doi.org/10.1007/s11883-014-0433-1>.
- Liu, L., Zeng, P., Yang, X., Duan, Y., Zang, W., & Ma, C. *et al.* (2018). Inhibition of vascular calcification: A new antiatherogenic mechanism of topo II (DNA Topoisomerase II) inhibitors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 38:2382-2395. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311546>.
- López-Miranda, J., Pérez-Martínez, P., & Pérez-Jiménez, F. (2006). Health benefits of monounsaturated fatty acids. *In book: Improving the fat content of foods*. Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition. Chapter 4, 71-106. <https://doi.org/10.1533/9781845691073.1.71>.

- Luo, J., Yang, H., & Song, B-L. (2020). Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 21:225-245. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0190-7>.
- Luz, P. L., Chagas, A. C. P., Dourado, P. M. M., & Laurindo, F. R. M. (2018). Endothelium in atherosclerosis: plaque formation and its complications. *In book: Endothelium and cardiovascular diseases. Vascular biology and clinical syndromes.* Chapter 33, 493-512. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812348-5.00033-7>.
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., & Badimon, L. *et al.* (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.*, 41:111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
- Maguire, E. M., Pearce, S. W. A., & Xiao, Q. (2019). Foam cell formation: A new target for fighting atherosclerosis and cardiovascular disease. *Vascul. Pharmacol.*, 112:54-71. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.08.002>.
- Manieri, T. M., Sensi, S. L., Squitti, R., & Cerchiaro, G. (2021). Structural effects of stabilization and complexation of a zinc-deficient superoxide dismutase. *Helyon*, 7:e06100. <https://doi.org/10.1016/j.helyon.2021.e06100>.
- Marques, D. O., & Quintilio, M. S. V. (2021). Farmacologia e riscos das drogas para emagrecer. *Revista Coleta Científica*, 5:38-49. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5093482>.
- McQuilken, S. A. (2021). Digestion and absorption. *Anaesth. Intensiv. Care Med*, 22:336-338. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2020.12.009>.
- Mead, J. R., Irvine, S. A., & Ramji, D. P. (2002). Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *J. Mol. Med.*, 80:753-769. <https://doi.org/10.1007/s00109-002-0384-9>.
- Mehta, A., & Shapiro, M. D. (2022). Apolipoproteins in vascular biology and atherosclerotic disease. *Nat. Rev. Cardiol.*, 19:168-179. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00613-5>.
- Mestas, J., & Ley, K. (2008). Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc. Med.*, 18:228-232. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2008.11.004>.
- Moerman, A. M., Visscher, M., Slijkhuis, N., Gaalen, K. V., Heijs, B., & Klein, T. *et al.* (2021). Lipid signature of advanced human carotid atherosclerosis assessed by mass spectrometry imaging. *J. Lipid Res.*, 62:100020. <https://doi.org/10.1194/jlr.RA120000974>.
- Moore, K. J., & Tabas, I. (2011). Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell*, 145:341-345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.04.005>.
- Moore, K. J., Sheedy, F. J., & Fisher, E. A. (2013). Macrophages in atherosclerosis: A dynamic balance. *Nat. Rev. Immunol.*, 13:709-721. <https://doi.org/10.1038/nri3520>.
- Nawaz, M. S., Shoaib, B., & Asharaf, M. A. (2021). Intelligent cardiovascular disease prediction empowered with gradient descent optimization. *Helyon*, 7:e06948. <https://doi.org/10.1016/j.helyon.2021.e06948>.
- Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2014). *Princípios de bioquímica de Lehninger*. Porto Alegre: Artmed.
- Nie, Y., & Luo, F. (2021). Dietary fiber: An opportunity for a global control of hyperlipidemia. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2021:5542342. doi: 10.1155/2021/5542342.
- Noels, H., Lehrke, M., Vanholder, R., & Jankowski, J. (2021). Lipoproteins and fatty acids in chronic kidney disease: molecular and metabolic alterations. *Nat. Rev. Nephrol.*, 17:528-542. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00423-5>.
- O'Connor, R. A., Cahill, P. A., & McGuinness, G. B. (2020). Cardiovascular tissue engineering. *In book: Biomaterials for organ and tissue regeneration. New technologies and future prospects.* Woodhead Publishing Series in Biomaterials. Chapter 10, 249-272. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102906-0.00011-8>.
- Oliveira, F. L. C., Patin, R. V., & Escrivão, M. A. M. S. (2010). Atherosclerosis prevention and treatment in children and adolescents. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.*, 8:513-528. <https://doi.org/10.1586/erc.09.170>.
- Oram, J. F., & Vaughan, A. M. (2006). ATP-binding cassette cholesterol transporters and cardiovascular disease. *Circ. Res.*, 99:1031-1043. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000250171.54048.5c>.
- Paul, O., Tao, J. Q., Guo, X., & Chatterjee, S. (2021). The vascular system: Components, signaling, and regulation. *In book: Endothelial signaling in vascular dysfunction and disease.* Chapter 1, 3-13. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816196-8.00023-0>.
- Pleouras, D. S., Sakellarios, A. I., Tsompou, P., Kigka, V., Kyriakidis, S., & Rocchiccioli, S. *et al.* (2020). Simulation of atherosclerotic plaque growth using computational biomechanics and patient-specific data. *Sci. Rep.*, 10: 17409. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74583-y>.
- Pownall, H. J., Rosales, C., Gillard, B. K., & Gotto Jr, A. M. (2021). High-density lipoproteins, reverse cholesterol transport and atherogenesis. *Nat. Rev. Cardiol.*, 18:712-723. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00538-z>.
- Poznyak, A. V., Wu, W-K., Melnichenko, A. A., Wetzker, R., Sukhorukov, V., & Markin, A. M. *et al.* (2020). Signaling pathways and key genes involved in regulation of foam cell formation in atherosclerosis. *Cells*, 9:584. <https://doi.org/10.3390/cells9030584>.
- Radomska-Leśniewska, D. M., Balan, B. J., & Skopiński, P. (2017). Angiogenesis modulation by exogenous antioxidants. *Cent. Eur. J. Immuno.*, 42:370-376. <https://doi.org/10.5114/ceji.2017.72804>.

- Ravi, S., Duraisamy, P., Krishnan, M., Martin, L. C., Manikandan, B., & Raman, T. *et al.* (2021). An insight on 7-ketocholesterol mediated inflammation in atherosclerosis and potential therapeutics. *Steroids*, 172:108854. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2021.108854>.
- Raymond, J. L., & Couch, S. C. (2018). Dietoterapia para doença cardiovascular. *In: Mahan, L., & Escott-Stump, S. Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia*. São Paulo: Elsevier, Capítulo 33, 2402-2517.
- Rondanelli, M., Perdoni, F., Peroni, G., Caporali, R., Gasparri, C., & Riva, A. *et al.* (2021). Ideal food pyramid for patients with rheumatoid arthritis: A narrative review. *Clin. Nutr.*, 40:661-689. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.08.020>.
- Roth, G. A., Mensah, G. A., Jhonsan, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., & Baddour, L. M. *et al.* (2020). Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: Update from the GDB 2019 study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 76:2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>.
- Ruiz-Léon, A. M., Lapuente, M., Estruch, R., & Casas, R. (2019). Clinical advances in immunonutrition and atherosclerosis: A review. *Front. Immunol.*, 10:839. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00837>.
- Sabatini, N., Perri, E., & Rongai, D. (2018). Olive oil antioxidants and aging. *In book: Food quality: Balancing health and disease. Handbook of food bioengineering*. Chapter 4, 145-157. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811442-1.00004-3>.
- Saini, R. K., & Keum, Y-S. (2018). Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance - A review. *Life Sci.*, 203:255-267. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.049>.
- Sandesara, P. B., Virani, S. S., Fazio, S., & Shapiro, M. D. (2019). The forgotten lipids: Triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk. *Endocr. Rev.*, 40:537-557. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00184>.
- Santos, J. L., Quadros, A. S., Weschenfelder, C., Garofallo, S. B., & Marcadenti, A. (2020). Oxidative stress biomarkers, nut-related antioxidants, and cardiovascular disease. *Nutrients*, 12:682. <https://doi.org/10.3390/nu12030682>.
- Schober, A., Nazari-Jahantigh, M., & Wber, C. (2015). MicroRNA-mediated mechanisms of the cellular stress response in atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.*, 12:361-374. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.38>.
- Sethi, S., Gibney, M. J., & Williams, C. M. (1993). Postprandial lipoprotein metabolism. *Nutr. Res. Rev.*, 6:161-183. <https://doi.org/10.1079/NRR19930011>.
- Shah, B., & Thadani, U. (2019). Trans fatty acids linked to myocardial infarction and stroke: What is the evidence? *Trends Cardiovasc. Med.*, 29:306-310. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.09.011>.
- Shelness, G. S., & Sellers, J. A. (2001). Very-low-density lipoprotein assembly and secretion. *Curr. Opin. Lipidol.*, 12:151-157. <https://doi.org/10.1097/00041433-200104000-00008>.
- Shreenath, A. P., Hashmi, M. F., & Dooley, J. (2024). Selenium deficiency. *In: StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Silva, R. A., Bersch-Ferreira, A. C., Gehringe, M. O., Ross-Fernandes, M. B., Amaral, C. K., & Wang, H-T. L. *et al.* (2021). Effect of qualitative and quantitative nutritional plan on gene expression in obese patients in secondary prevention for cardiovascular disease. *Clin. Nutr. Espan.*, 41:351-359. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.11.002>.
- Simopoulos, A. P. (2006). Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. *Biomed. Pharmacother.*, 60:502-507. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2006.07.080>.
- Skiadas, P. K., & Lascaratos, J. G. (2001). Dietetics in ancient Greek philosophy: Plato's concepts of healthy diet. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 55:532-537. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601179>.
- Smith, C., Marks, A. D., & Lieberman, M. (2007). Absorção, síntese, metabolismo e destino do colesterol. *In: Smith, C., Marks, A. D., & Lieberman, M. Bioquímica médica básica de Marks: Uma abordagem clínica*. 2. Ed. Porto Alegre: Artmed, 34:619-653.
- Smith, C., Marks, A. D., & Lieberman, M. (2007). Toxicidade do oxigênio e danos por radicais livres. *In: Smith, C., Marks, A. D., & Lieberman, M. Bioquímica médica básica de Marks: Uma abordagem clínica*. 2. Ed. Porto Alegre: Artmed, 24:439-457.
- Soehnlein, O., & Libby, P. (2021). Targent inflammation in atherosclerosis - from experimental insights to the clinic. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 20:589-610. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00198-1>.
- Soppert, J., Lehrke, M., Marx, N., Jankowski, K., & Noels, H. (2020). Lipoproteins and lipids in cardiovascular disease: from mechanistic insights to therapeutic targeting. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 159:4-33. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.07.019>.
- Soran, H., & Durrington, P. N. (2011). Susceptibility of LDL and its subfractions to glycation. *Curr. Opin. Lipidol.*, 22:254-261. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e328348a43f>.
- Suzuki, T., & Swift, L. L. (2016). Discovery of novel splice variants and regulatory mechanisms for microsomal triglyceride transfer protein in human tissues. *Sci. Rep.*, 6:27308. <https://doi.org/10.1038/srep27308>.
- Tabas, I., & Lichtman, A. H. (2017). Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis. *Immunity*, 47:621-634. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.09.008>.
- Tajbakssh, A., Kovanen, P. T., Rezaee, M., Banach, M., Moallen, S. A., & Sahebkar, A. *et al.* (2020). Regulation of efferocytosis by caspase-dependent apoptotic cell death in atherosclerosis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 120:105684. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105684>.

- Torres, N., Guevara-Cruz, M., Velásquez-Villegas, L. A., & Tovar, A. R. (2015). Nutrition and atherosclerosis. *Arch. Med. Res.*, 46:408-426. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.05.010>.
- Tortosa-Caparrós, E., Navas-Carrillo, D., Marín, F., & Orenes-Piñero, E. (2017). Anti-inflammatory effects of omega 3 and omega 6 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease and metabolic syndrome. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 57:3421-3429. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1126549>.
- Tsimikas, S., & Hall, J. L. (2012). Lipoprotein(a) as a potential causal genetic risk factor of cardiovascular disease: a rationale for increased efforts to understand its pathophysiology and develop targeted therapies. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 60:716-721. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.038>.
- Tvdá, E., & Benko, F. (2020). Free radicals: what they are and what they do. *In book: Pathology*. Chapter 1, 3-13. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815972-9.00001-9>.
- Uesugi, S., Ishihara, J., Isso, H., Sawada, N., Takachi, R., & Inoue, M. *et al.* (2017). Dietary intake of antioxidant vitamins and risk of stroke: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 71:1179-1185. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.71>.
- Valanti, E-K., Dalakoura-Karagkouni, K., Siasos, G., Kardassis, D., Eliopoulos, A. G., & Sanoudou, D. (2021). Advances in biological therapies for dyslipidemias and atherosclerosis. *Metab. Clin. Exp.*, 116:154461. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154461>.
- Vallim, T., & Salter, A. M. (2010). Regulation of hepatic gene expression by saturated fatty acids. Prostaglandins, Leukot. *Essent. Fatty Acids*, 82:211-218. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2010.02.016>.
- Vaziri, N. D. (2016). HDL abnormalities in nephrotic syndrome and chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.*, 12:37-47. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.180>.
- Wang, H., Airola, M. V., & Reue, K. (2017). How lipid droplets “TAG” along: Glycerolipid synthetic enzymes and lipid storage. *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Cell. Res.*, 1862:1131-1145. <https://doi.org/10.1016/j.bbailip.2017.06.010>.
- Wang, L., Tao, L., Hao, L., Stanley, T. H., Huang, K-H., & Lambert, J. D. *et al.* (2020). A moderate-fat diet with one avocado per day increases plasma antioxidants and decreases the oxidation of small, dense LDL in adults with overweight and obesity: A randomized controlled trial. *J. Nutri.*, 150:276-284. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz231>.
- Wolska, A., & Remaley, A. T. (2021). Lipoproteins. *In book: Handbook of diagnostic endocrinology*. Third Edition. Chapter 9, 287-308. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818277-2.00009-1>.
- World Health Organization - WHO. (2021). Cardiovascular diseases (CVDs). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>.
- Wu, Z., Wagner, M. A., Zheng, L., Parks, J. S., Shy III, J. M., & Smith, J. D. *et al.* (2007). The refined structure of nascent HDL reveals a key functional domain for particle maturation and dysfunction. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 14:861-868. <https://doi.org/10.1038/nsmb1284>.
- Xue, Q., He, N., Wang, Z., Fu, X., Aung, L. H. H., & Liu, Y. *et al.* (2021). Functional roles and mechanisms of ginsenosides from *Panax ginseng* in atherosclerosis. *J. Ginseng Res.*, 45:22-31. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2020.07.002>.
- Yuan, P., Cui, S., Liu, Y., Li, J., Du, G., & Liu, L. (2020). Metabolic engineering for the production of fat-soluble vitamins: advances and perspectives. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 104:935-951. doi: 10.1007/s00253-019-10157-x.
- Yusuf, B., Mukovozov, I., Patel, S., Huang, Y-W., Liu, G. Y., & Reddy, E. C. *et al.* (2021). The neurorepellent, Slit2, prevents macrophage lipid loading by inhibiting CD36-dependent binding and internalization of oxidized low-density lipoprotein. *Sci. Rep.*, 11:3614. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83046-x>.
- Zekavast, S. M., Ruotsalainen, S., Handsaker R. E., Alver, M., Bloom, J., & Poterba, T. *et al.* (2018). Deep coverage whole genome sequences and plasma lipoprotein(a) in individuals of European and African ancestries. *Nat. Commun.*, 9:2606. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04668-w>.