

Artigo de Revisão**A Aterosclerose, suas Causas e a Importância da Adiponectina**

Atherosclerosis, its Causes and the Importance of Adiponectin

La aterosclerosis, sus causas y la importancia de la adiponectina

<http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v7i13.4328>José Robson de Sousa^{1*}, Jannison Karlly Cavalcante Ribeiro²**RESUMO**

A aterosclerose é uma doença multifatorial, propiciada pelo acúmulo de colesterol na parede dos vasos, obstruindo a nutrição dos tecidos subsequentes, causando danos cardíacos e cerebrais. É comum em indivíduos sedentários com alimentação rica em colesterol e apresenta maior probabilidade para aqueles com histórico familiar, obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2. Sua fisiopatologia acontece através das moléculas de Lipoproteína de baixa densidade (LDL) portadoras de colesterol, que permeiam a parede dos vasos e ativam o sistema imunológico, atraindo os macrófagos para o local da lesão, que fagocitam as lipoproteínas e formam as placas ateroscleróticas. Se a placa for instável ela possui alta probabilidade de romper, formar trombos e causar o infarto agudo do miocárdio ou o acidente vascular encefálico. Esta pesquisa foi realizada com base em 30 trabalhos, envolvendo artigos, teses, dissertações, livros, documentos governamentais

¹ Graduado em Biomedicina, com habilitação em análises clínicas pela Faculdade Maurício de Nassau.

² Biomédico, Mestre em Bioquímica, Centro Universitário Christus, Fortaleza - CE.

***Autor correspondente:** Rua: Anário Braga, 960. Antônio Bezerra – CE. Brasil. CEP 60350 – 350.

E-mail: jose.robson1991@gmail.com

Submetido: 11/12/2017

Aceito: 16/07/2019

e trabalhos de conclusão de curso, utilizando base de dados como PubMed, Scielo e Google acadêmico em língua portuguesa e inglesa, que relatavam sobre a aterosclerose, a adiponectina e da relação entre ambas, mais precisamente a detecção precoce da aterosclerose através de um biomarcador produzido pelo tecido adiposo branco modificado denominado de adiponectina, com função protetora do sistema cardiovascular, antidiabética, anti-aterogênica e antitrombótica. Os baixos níveis desse hormônio condizem principalmente com a aterosclerose, o diabetes *mellitus* tipo 2 e outras patologias que ainda são alvo de investigação. Sua detecção atual acontece através de ELISA e esta pesquisa mostra um melhor custo benefício, por meio de biossensores eletroquímicos nanoestruturados.

Palavras-chave: Lipoproteínas; Aterosclerose; Adiponectina; Diagnóstico.

ABSTRACT

Atherosclerosis is a multifactorial disease, caused by the accumulation of cholesterol in the vessel wall, obstructing the nutrition of subsequent tissues and causing heart and brain damage. It is common in sedentary individuals with high cholesterol and is more likely for those with a family history, metabolic syndrome and type 2 diabetes *mellitus*. Its pathophysiology occurs through low-density lipoprotein (LDL) cholesterol-bearing molecules that permeate the vessel wall and activate the immune system, attracting macrophages to the lesion site, which phagocytose the lipoprotein and form the atherosclerotic plaque. If the plaque is unstable it is highly likely to rupture form, thrombus, and cause acute myocardial

infarction and stroke. This research was carried out based on 30 papers, involving articles, theses, dissertations, books, government documents and course completion works, using databases such as PubMed, Scielo and Google academic in Portuguese and English, which reported on atherosclerosis, Adiponectin and the relationship between both, more precisely the early detection through a biomarker produced by adipose tissue called adiponectin, with protective function of the cardiovascular, antidiabetic, anti-atherogenic and anti-thrombotic system. The low levels of this hormone are mainly due to atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus and other pathologies that are still under investigation. Its current detection happens is done using ELISA and this research shows a more profitable alternative, through nanostructured electrochemical biosensors.

Keywords: Lipoproteins; Atherosclerosis, Adiponectin; Diagnosis.

INTRODUÇÃO

Atualmente observa-se uma busca por melhores condições de vida que requer boas práticas cotidianas, envolvendo o controle alimentar, a prática de atividade física e o monitoramento do perfil genético^{1,2}. Quando há negligência de tais atos ocorre o aparecimento de disfunções fisiológicas, gerando a necessidade intervenção profissional^{3,4}.

Em crianças o estilo de vida baseado em atividades esportivas somado a uma alimentação regrada possibilita uma menor morbidade e uma diminuição da mortalidade de adultos por doenças crônicas não transmissíveis, principalmente a aterosclerose^{3,5}. Estima-se que os acometimentos propiciados por esta disfunção sejam iniciados ainda quando criança com uma alimentação inadequada, sedentarismo, sobrepeso e obesidade^{5,6}, já em adultos as principais causas são: as alterações no fluxo do sangue (estase)⁴, as dislipidemias, o diabetes *mellitus* tipo 2 e a hipertensão arterial^{7,8}.

As doenças crônicas – degenerativas possuem um caráter multifatorial estabelecido por fatores modificáveis como: a dieta inadequada, o estresse, a inatividade física e os hábitos alimentares^{6,9}, por fatores psicossociais como: o nível socioeconômico, a baixa escolaridade, tendo

como principais causadores, o fumo e o etilismo^{10,11} e os fatores imodificáveis como: a idade e a genética^{6,9}.

A aterosclerose é desencadeada por lesão endotelial e ativação do sistema imunológico^{12,13}, causando o acometimento dos vasos elásticos e musculares de médio e grande calibre⁸, com foco nas áreas portadoras de um maior fluxo^{14,15}, por meio do acúmulo de colesterol, ocasionando o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular encefálico (AVE)^{6,12}.

Os biomarcadores são essenciais dentro das análises clínicas na função de facilitar o diagnóstico de pacientes portadores de alguma doença. Por este motivo há buscas contínuas visando a descoberta de novos marcadores, em busca de uma maior especificidade para o tratamento e cura de doenças silenciosas^{2,16}, fornecendo informações a respeito da ativação, recrutamento e proliferação de células, exigindo técnicas capazes de detectar variações dessas substâncias em suas concentrações plasmáticas¹⁷.

Um exemplo de biomarcador é a adiponectina, uma proteína secretada em maior quantidade pelo tecido adiposo, com função anti-inflamatória e antitrombótica. Por este motivo gera uma expectativa para o diagnóstico precoce da aterosclerose e de suas principais complicações^{18,19}. A importância da adiponectina é comprovada pela ampla distribuição do tecido adiposo no corpo, de sua função endócrina e da sua relação com os depósitos irregulares de gordura nas cavidades corporais, principalmente no interior das veias e artérias. Os níveis baixos desse hormônio indicam a aterosclerose, o diabetes *mellitus* tipo 2 e com outras patologias¹⁸. Essa proteína pode ser preponderante para o diagnóstico da aterosclerose e suas causas e de outras doenças que são patologias que mais matam no mundo.

Este trabalho apresenta resultados provenientes de estudos, que determinam de forma precoce a aterosclerose, através dos baixos níveis de adiponectina, possibilitando uma alternativa mais eficaz de detecção por meio de um biomarcador e como consequência um melhor tratamento, podendo ser eficaz na diminuição do elevado índice de acometimento da população em decorrência das doenças isquêmicas como o infarto agudo do miocárdio e o acidente

vascular encefálico. Os objetivos desta revisão é demonstrar o potencial da adiponectina como hormônio facilitador na determinação precoce da aterosclerose por meio de um diagnóstico de baixo custo de forma precoce e precisa.

METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado através de estudo descritivo de caráter bibliográfico, através de pesquisas em base de dados como PubMed, Scielo e Google Acadêmico, em língua portuguesa e inglesa, por meio dos seguintes descritores: Aterosclerose e suas disfunções (atherosclerosis and the dysfunctions), aterosclerose e suas causas (atherosclerosis and your causes), adiponectina e doenças vasculares (adiponectin and vascular diseases), adiponectina e metabolismo (adiponectin and the metabolism), com a intenção de pesquisar suas definições, sua síntese/formação, causas/aplicações, utilizando 66 fontes de pesquisas, dos quais 47 são artigos e periódicos, 7 teses, 4 dissertações, 2 trabalhos de conclusão de curso, 4 livros e 2 documentos governamentais.

Das 66 fontes estudadas, apenas 30 foram utilizadas, obedecendo aos critérios de inclusão como: a utilização de materiais publicados a partir de 2007, buscando a obtenção de dados individuais do biomarcador e da doença, destacando a importância da adiponectina na determinação da aterosclerose e de suas consequências.

Dos trabalhos consultados 36 apresentam-se dentro dos critérios de exclusão: por não relacionarem a adiponectina com a aterosclerose, alguns se tratavam de estudos de casos limitados a unidades hospitalares e outros não foram publicados no período estipulado pelo trabalho.

FISIOPATOLOGIA ATEROSCLERÓTICA E O TROMBOEMBOLISMO

A regulação do transporte das moléculas de colesterol até o seu local de deposição ou metabolização acontece por meio de lipoproteínas, portadoras de uma parte proteica e a outra por um cerne gorduroso, que é classificado de acordo com sua densidade, obedecendo a seguinte ordem: os quilomícrons, as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), as lipoproteínas de baixa densidade

(LDL) e as lipoproteínas de alta densidade (HDL), que funcionam como receptores gordurosos^{11,20}.

O início da patogênese acontece através de lesão endotelial das artérias de médio e grande porte pelo acúmulo de colesterol e os elementos figurados do sangue, diminuindo a produção de óxido nítrico pelo excesso de LDL que permeia a parede dos vasos por meio de receptores de lipoproteína oxidada de baixa densidade do tipo 1 (LOX-1), promovendo o aumento da concentração de ânions superóxido produzidos pelas células endoteliais, oxidando o LDL pelas enzimas da camada interna e transformando-os em lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDLox)^{13,21}.

O endotélio ativado pela LDLox produz mediadores inflamatórios responsáveis pela estimulação de moléculas de adesão vascular (VCAM-1), moléculas de adesão intercelular (ICAM-1), selectina de plaquetas (P-selectina), selectinas endoteliais (E-selectina) e pela atração de monócitos, linfócitos B e T que são levados pelas interleucinas I e VI (IL-1 e IL-IV) até a camada subendotelial^{12,13}.

Os monócitos são ativados em macrófagos expressando dois receptores, os do tipo *Toll*, fazendo-os reconhecer os padrões moleculares associados a patógenos, convocando leucócitos e sintetizando espécies reagentes de oxigênio²⁰. Já os outros receptores denominados de *scavenger* se ligam as LDLox fagocitando-as de forma descontrolada, formando as células espumosas ocupantes do espaço subendotelial, compondo as estrias gordurosas e permitindo a liberação de mediadores pró-inflamatórios, as interleucinas 1, 6 e 8 (IL-1, IL-6, IL-8) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que atraem mais leucócitos para o local da lesão, formando a placa ateromatosa^{13,2}.

A placa pode ser estável, quando é composta em sua maioria por colágeno, conferindo uma camada espessa, poucas células inflamatórias, núcleo necrótico e lipídico em menor quantidade, já a placa instável é composta por intensa atividade inflamatória e proteolítica, núcleo lipídico e necrótico em maior proporção e capa fina, com maior probabilidade de rompimento abrupto e extravasamento do núcleo lipídico na circulação^{14,22}.

O ateroma permite à agregação plaquetária, presença de fibrina, hemácias e produção de

trombina ocluindo o vaso em um ponto focal, caracterizando a isquemia, que acontece em decorrência da desregulação dos fatores de coagulação envolvendo, lesão endotelial, alterações sanguíneas ou a hipercoagulabilidade, que determinam o estreitamento, isquemia parcial ou bloqueio total da via hematogênica, isquemia total^{7,22}.

Os trombos possuem um ponto focal na área endotelial, crescendo de maneira contrária a sua fixação. Eles podem ser descritos macroscopicamente como trombos brancos, constituídos por fibrina e plaquetas, ocasionando isquemia parcial, trombos vermelhos quando apresentam uma aparência mucilaginosa formada por fibrina, hemácias e plaquetas, causando a isquemia total do vaso e o trombo misto, quando é formado por camadas de fibrina e de coágulo, causando processos obstrutivos e o tromboembolíticos, quando o trombo se desprende do vaso e segue o curso sanguíneo, podendo ocluir outro local^{7,11}.

A principal cardiopatia relacionada com a aterosclerose é o infarto agudo do miocárdio, uma doença caracterizada pela obstrução do fluxo sanguíneo, dificultando a irrigação do coração, propiciando necrose do miocárdio^{7,20}. A segunda Causa é o AVE, que é um tipo de infarto, proporcionando a isquemia no tecido cerebral, denominando-se de AVE isquêmico, mas quando há o rompimento do vaso e o aumento da pressão intracraniana ele é chamado de AVE hemorrágico^{23,24}. A terceira causa de morte é o tromboembolismo pulmonar, quando o trombo se desprende de seu ponto focal e obstrui as vias pulmonares, principalmente em quadros de trombose venosa profunda, causando na maioria das vezes⁷.

A DESCOBERTA DA ADIPONECTINA (APN) E A SUA ESTRUTURA

Os avanços tecnológicos possibilitaram novas alternativas e com eles a necessidade da descoberta de biomarcadores cada vez mais específicos com estudos envolvendo os tecidos humanos. Um dos principais é o tecido adiposo, por não se tratar somente da reserva energética, mas também de um órgão endócrino, secretor de moléculas bioativas chamadas de adipocinas, responsáveis pela regulação da

sensibilidade a insulina, metabolismo de glicose, sistema de coagulação e inflamação^{25,26}, dentre elas destacamos as principais: a ADN, o fator de necrose tumoral – α (TNF – α), a interleucina – 6 (IL – 6), o angiotensinogênio, o inibidor de plasminogênio ativado (PAI – 1) e outros¹⁸.

Ela possui peso molecular de 30KDa, composta por aproximadamente 244 aminoácidos, produzida e liberada em sua maioria pelo tecido adiposo branco modificado, presente no braço longo do cromossomo 3, mais precisamente no *locus* gênico 3q27. A APN é formada por quatro domínios distintos, dentre eles um domínio sinalizador na região amino-terminal, uma região variante composta de aminoácidos, um domínio do tipo colágeno semelhante morfológicamente aos colágenos do tipo VIII e X e outro domínio globular na região C-terminal, importantes para a junção de suas moléculas por pontes dissulfeto, que as associam em trímeros de baixo peso molecular, hexâmetros de moderado peso molecular ou em multímeros de elevado peso molecular no plasma^{18,27}. É sintetizada pelo tecido adiposo, desempenhando a função de proteção da hemostasia^{28,29}.

A APN possui concentração plasmática elevada em pessoas normais, variando em torno de 5 a 10 $\mu\text{g/ml}$, que equivalem aproximadamente entre 500 e 30000 μg e corresponde a 0,01% de proteínas séricas circulantes no plasma^{18,19}. Ela é transportada pelo complexo de Golgi, secretada por exocitose para que possa sofrer alterações de sinalização, hidroxilação e glicosilação, facilitando sua junção molecular importante para a funcionalidade na regulação fisiológica corporal¹⁸.

A ação da APN acontece por meio de sua interação com seus receptores de especificidade determinada pelo peso molecular, o AdipoR1 que é sintetizado no músculo esquelético e o AdipoR2 produzido no fígado, apresentando funções distintas. O Adipo R1 é seletivo para APN globular e possui baixa afinidade para aquelas de alto peso molecular, já o AdipoR2 possui afinidade intermediária para as duas formas. Ambos os receptores inibem a síntese de lipídeos, a glicose produzida pelo fígado e os ácidos gordos presentes no sangue^{18,19}.

TÉCNICAS DE QUANTIFICAÇÃO DA APN

Atualmente o teste utilizado para quantificação da APN é o teste imunoenzimático de ELISA do tipo sanduiche de alta sensibilidade, possibilitando a detecção de peptídeos, anticorpos e hormônios em uma placa de plástico contendo 96 poços, sensibilizada com a adição de anticorpos anti – adipo Q no fundo dos poços. Em seguida é adicionado o plasma do paciente e com os anticorpos complexados a enzimas que se ligam para a formação de um complexo, gerando sinal pela absorvância através de comprimento de ondas, para a quantificação do hormônio em questão ³⁰.

Novos estudos mostram grande praticidade e eficiência dentro das análises clínicas, que quantifica a APN através de plasma humano utilizando biossensores eletroquímicos nanoestruturados e seus campos elétricos mediando a ligação de um eletrodo a um eletrólito, funcionando como condutores analíticos portadores de especificidade, rapidez e sensibilidade. Esse método usa anticorpos anti – adiponectina e receptores AdipoR1 e AdipoR2 imobilizados em plataformas de ouro ³⁰.

Para que este procedimento seja eficaz, se faz necessária a utilização de um biossensor, portador de uma camada de biorreconhecimento contendo biorreceptores que irão favorecer a ligação do analito, o plasma. Esta camada de reconhecimento deve portar alta sensibilidade e especificidade através de componentes biológicos como: anticorpos, enzimas, proteínas receptoras ou células. Os valores são mensurados através da interação do analito com o biorreceptor, que pode ser por meio de métodos conhecidos como a fluorescência, comprimentos de onda ou até mesmo através de campos elétricos, que oferecem rapidez, seletividade e baixo custo ³⁰.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudos epidemiológicos apontam dados alarmantes da aterosclerose e suas causas isquêmicas no Brasil e na população mundial, assim descrito por vários autores: Dados da Pesquisa Nacional de Saúde mostram que 4,2% das pessoas a partir dos 18 anos apresentam alguma doença cardiovascular e nas grandes cidades esse valor corresponde a 4,4% enquanto

na região rural os dados equivalem a 3,0% ¹. No Brasil as doenças cardiovasculares são as principais causas de morte relatadas, com valores de 48,5% a cada 100.000 habitantes por ano ¹³, em consequência do diabetes *mellitus* tipo 2, da aterosclerose e suas complicações ^{2,4}. Em 2015 foram estimadas 20 milhões de mortes a cada ano no Brasil ¹⁰, e a previsão para 2020 é que 11,1 milhões de mortes no mundo sejam causadas em consequência das doenças coronárias², mostrando a necessidade de programas governamentais destinados a promoção da saúde, voltados para as doenças crônicas não transmissíveis em concomitância com a realização de pesquisas, já que estas precisam de um longo prazo para obtenção de seus resultados.

A descoberta da APN foi um triunfo no meio científico e sua função foi uma vantagem na árdua tentativa de buscar um biomarcador, que possibilitasse um diagnóstico precoce com a perspectiva de diminuir a morbimortalidade das causas ateroscleróticas, pois possui propriedades anti-inflamatórias, inibindo a secreção de TNF α , de IL-6 e IL-8 e facilitando a ação de citosinas anti-inflamatórias como o IL-10. A concentração diminuída de APN (hipoadiponectinemia) acontece em decorrência do acúmulo de lipídeos hepáticos, de concentrações elevadas de VLDL, de LDL e quilomícrons comparados aos valores séricos de HDL, mostrando a relação do mesmo com a aterosclerose e as disfunções cardíacas ^{18,19}. Além de ser preditivo para uma das principais causas ateroscleróticas, o *diabetes mellitus* tipo 2 ³⁰. Por meio da gliconeogênese hepática e da regulação do metabolismo de ácidos graxos. Tornando-se um meio eficaz preditivo para indivíduos portadores de resistência a insulina em consequência da perda de função ou disfunção dos seus receptores ¹⁸. Outra vantagem foi a descoberta de um novo teste da quantificação da APN por meio de biossensores eletroquímicos nanoestruturados, mensurando o resultado em menos tempo e com baixo custo, diferindo-se do ELISA que requer mais tempo e possui um custo muito alto, dificultando seu uso pelo sistema único de saúde (SUS) ³⁰.

Existem algumas situações em que são desconhecidos os processos fisiológicos reguladores da APN, apresentando níveis séricos distintos. Ela é encontrada de forma elevada na juventude, em mulheres nas condições de frio, recém-nascidos e em dietas ricas em ácido

linolênico ¹⁸. Além disso, com a continuação dos estudos foi observado a síntese de APN por outros tecidos como miócitos, cardiomiócitos, músculos esqueléticos, nos sinusóides e veias porta-hepáticas ¹⁸, associando-a com outras condições fisiológicas teciduais diferentes, como nos ossos atuando na proliferação dos osteoblastos dos homens e em mulheres indicando a densidade mineral dos ossos, criando-se a hipótese de que esta diferença aconteça em consequência dos hormônios sexuais. Também foi observado que os níveis baixos de APN podem estar relacionados com tipos distintos de neoplasias nas mamas, cólon, próstata ou endométrio ¹⁹.

CONCLUSÃO

A APN possui diversas funções corporais indispensáveis para a homeostasia corporal. Muitas pesquisas ainda desconhecem a ação da mesma em diferentes situações corporais ou a sua relação com outras doenças, gerando algumas perguntas que precisam ser respondidas.

Ao longo dos anos as descobertas dos pesquisadores em relação a este biomarcador geram muita expectativa pelo seu potencial e por este motivo esta proteína ainda é alvo de muitas pesquisas para que se possam descobrir mecanismos fisiológicos e bioquímicos ainda desconhecidos e o aprimoramento dos existentes.

Este biomarcador mostra grande praticidade e eficiência dentro das análises clínicas por ser um meio eficaz no diagnóstico precoce da aterosclerose e de outras doenças, promovendo a diminuição da morbimortalidade em consequência desta patologia, que precisam cada vez mais de investimentos na execução de mais pesquisas, na promoção, na acessibilidade e baixo custo para o uso pelo SUS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (BR). Pesquisa Nacional de Saúde: Percepção do estado de saúde, estilo de vida e doenças crônicas. Rio de Janeiro (RJ); 2013. ISBN 978-85-240-4334-5.
2. Carvalho LCBS. Marcadores Inflamatórios de Instabilidade da Placa Aterosclerótica Coronária: Caracterização e Potencial Utilização Clínica. 2012. [Tese]. Doutorado em Medicina Interna. Universidade nova de Lisboa; 2012.
3. Quadros, FS. Fatores de Risco para Doenças Cardiovasculares na Alimentação de Crianças em Idade Escolar. 2012. (Trabalho de Conclusão de Curso) Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2012.
4. Merlin AC, Giroldo M, Isolani AP, Biazon ACB. Marcadores de Aterosclerose em Adolescentes: Comparação dos Valores de APO B, LDL Colesterol e Não -HDL- Colesterol. UNOPAR Cient. Ciênc. Biol. Saúde. 2015 jan; 3(17). 93 - 189.
5. Pizzi J, Silva L, R., Moser D, Leite, N. Relação entre aterosclerose subclínica, pressão arterial e perfil lipídico em crianças e adolescentes obesos: uma revisão sistemática. Bras. Endocrinol. Metab. 2012 Nov; 57(1): 1-6.
6. Matos LS, Zafrá VB, Elias RM, et al. Gênese da aterosclerose em crianças e adolescentes: artigo de revisão. Connection line: revista eletrônica do UNIVAG, [Internet]. 2016; 1(14): 27-35. . ISSN: 1980-7341. Disponível em: <http://www.periodicos.univag.com.br/index.php/CONNECTIONLINE/article/viewFile/320/559>.
7. Sebben JC. Significado clínico das características histopatológicas de trombos coronarianos de pacientes com infarto agudo do miocárdio. 2013. [Dissertação]. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. - Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/ Fundação Universitária de Cardiologia; 2013.
8. Araújo MVS, Alves NL, Santos NMV, Cunha LCA. O cuidado nutricional na prevenção e tratamento das doenças ateroscleróticas. 2012. [Monografia]. Graduação em Ciências Biológicas. Faculdade União de Goyazes; 2012.
9. Palmeira AC. Lipoproteína (a) e fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes. 2013. [Dissertação]. Mestrado em Saúde Pública. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde; 2013.
10. Santos MCB, Vieira JAM, Cesar BN, Novaes MRCG. Hábitos e perfil socioeconômico do paciente aterosclerótico no Brasil. Com. Ciências Saúde. 2011 abr; 3(22): 247-256.

11. Motta VT. Bioquímica clínica para laboratório. 5nd ed. Rio de Janeiro: Medbook: 2009
12. Martelli A. Aspectos fisiopatológicos da aterosclerose e a atividade física regular como método não farmacológico no seu controle. *Revista Saúde e Desenvolvimento Humano*. 2014 mai; 2(1): 41-52. ISSN 2317-8582.
13. Motta NAV, Fumian MM, Castro JP, Brito FCF. Inflamação e aterosclerose: novos biomarcadores e perspectivas terapêuticas. *Rev. Bras. Cardiol.* 2013 set./out; 26(5): 390-99. ISSN 2359-5647. Disponível em: http://www.rbconline.org.br/wpcontent/uploads/RBC26_05_Art_38_FernandaCarla_Brito.pdf.
14. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, et al. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq. Bras. Cardiol.* 2013 out; 101(4): 1-20. ISSN 0066-782X.
15. Campelo RCV, Costa DCC, Silva FS, et al. Fatores de risco para aterosclerose em adolescentes brasileiros. *Rev. Inderd. Ciên. Saúde. Ciências e Saúde*. 2014; 1(1): 21-29.
16. Pitthan E, Martins OMO, Barbisan, JN. Novos biomarcadores inflamatórios e de disfunção endotelial: predição de risco cardiovascular. *Revista da AMRIGS*. 2014 jul; 58(1): 69-77.
17. Silva D, Lacerda AP. Proteína C reativa de alta sensibilidade como biomarcador de risco na doença coronária. *Rev. Port. Cardiol.* 2012 fev; 31(11): 733-745.
18. Petto J, Santos ACN, Motta MT, et al. Adiponectin: Characterization, Metabolic and Cardiovascular Action. *Int. J. Cardiovasc. Sci.* 2015 mar; 28(5): 424-432. ISSN 2359-5647. Disponível em: www.onlineijcs.org/english/sumário/28/pdf/em_v28n5a12.pdf
19. Lima FCH. Obesidade: O papel das hormonas derivadas dos adipócitos – leptina e adiponectina – na desmineralização óssea. 2012. [Dissertação]. Mestrado Integrado em Medicina. Universidade do Porto; 2012.
20. Santos Junior LF. O papel do receptor toll-like 4 na aterogênese em modelo experimental de aterosclerose. 2008. [Tese]. Doutorado em Ciências. Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica; 2008.
21. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica*. 12nd ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
22. Azevedo S, Victor EG, Oliveira DC. Diabetes mellitus e aterosclerose: noções básicas da fisiopatologia para o clínico geral. *Rev. Bras. Clin. Med.* 2010 dez; 6(8): 520-226.
23. Cruz KCT, Diogo MJE. Avaliação da capacidade funcional de idosos com acidente vascular encefálico. *Acta. Paul. Enferm.* 2009; 22(5): 666-72, 2009.
24. Fonseca NR, Penna AFG. Perfil do cuidador familiar do paciente com sequela de acidente vascular encefálico. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2007; 4(13): 1175-1180, 2007.
25. Auguet T, Aragonés G, Guiu-Jurado E. et al. Adipo/cytokines in atherosclerotic secretomes: increased visfatin levels in unstable carotid plaque. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016 jul; 16(1): 733-745. DOI 10.1186/s12872-016-0320-5.
26. Buturak A, Degirmencioglu A, Bayrak F, et al. Elective percutaneous coronary intervention leads to significant changes in serum resistin, leptin, and adiponectin levels regardless of periprocedural myocardial injury: an observational study. *The Anatol. J. Cardiol.* 2016 mar: 1-6, 14. DOI:10.14744.
27. Godoy-Matos AF, Cruz IC, Costa R, Silva W. S Jr. Adipocinas: uma visão geral dos seus efeitos metabólicos. *Revista HUPE*. 2014 mar; 13(1): 54-60, mar. 2014. DOI: 10.12957/rhupe.2014.9806.
28. Pinto WJ. A função endócrina do tecido adiposo. *Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba*. 2014 out; 16(3): 111-120.
29. Oliveira GBF, França JID, Piegas LS. Adiponectina Sérica e Risco Cardiometabólico em Pacientes com Síndromes Coronarianas Agudas. *Arq. Bras Cardiol.* 2013 jun; 101(5): 399-409.
30. Brazaca, LC. Desenvolvimento de um sistema para o diagnóstico precoce do diabetes mellitus tipo 2. 2015. [Dissertação]. Programa de pós-graduação em Física, Universidade de São Carlos: 2015.