

POLIMORFISMOS DOS GENES LDLR E ZPR1 E ASSOCIAÇÃO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM POLICIAIS MILITARES

Data de submissão: 29/11/2024

Data de aceite: 02/12/2024

Fábio Castro Ferreira

Universidade Federal de Goiás, Goiânia,
Goiás.
<https://orcid.org/0000-0001-9188-9105>

Murilo Barros-Silveira

Universidade Federal de Goiás, Goiânia,
Goiás.
<https://orcid.org/0000-0003-1576-2844>

Jhonathan Gonçalves da Rocha

Universidade Federal de Goiás, Goiânia,
Goiás.
<https://orcid.org/0000-0001-9468-536X>

Josué Moura Telles

Centro Universitário Tocantinense
Presidente Antônio Carlos, Araguaína,
Tocantins.
<https://orcid.org/0009-0002-7526-0387>

Lucas dos Santos Freitas

Universidade Federal de Goiás, Goiânia,
Goiás.
<https://orcid.org/0009-0004-3505-8947>

Bruno Henrique da Silva

Universidade Evangélica de Goiás, Ceres,
Goiás.
<https://orcid.org/0000-0002-6278-4643>

Douglas Ferreira Silva

Centro Universitário Leonardo da Vinci,
Caldas Novas, Goiás.
<https://orcid.org/0009-0001-9647-5849>

João Pedro Souza Martins

Centro Universitário Leonardo da Vinci,
Rio Verde, Goiás.
<https://orcid.org/0009-0009-5008-2845>

Luiza Cristina de Moraes e Silva

Pontifícia Universidade Católica de Goiás,
Goiânia, Goiás.
<https://orcid.org/0000-0001-7433-4386>

Jorge Armando Pereira de Godoy

Centro Universitário Alfredo Nasser,
Aparecida de Goiânia, Goiás.
<https://orcid.org/0009-0005-2274-9754>

Ellen de Sousa Monteiro

Centro Universitário Alfredo Nasser,
Aparecida de Goiânia, Goiás.
<https://orcid.org/0009-0008-7140-3057>

Lais Silva dos Santos

Centro Universitário Alfredo Nasser,
Aparecida de Goiânia, Goiás.
<https://orcid.org/0009-0007-9432-2949>

Iasmim Ribeiro da Costa

Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás.
[https://orcid.org/ 0000-0003-3735-2803](https://orcid.org/0000-0003-3735-2803)

Frank Sousa Castro

Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás.
<https://orcid.org/000-0003-2293-5993>

Sérgio Henrique Nascente Costa

Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás.
[https://orcid.org/ 0000-0002-4225-6368](https://orcid.org/0000-0002-4225-6368)

Lídia Andreu Guillo

Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás.
[https://orcid.org/ 0000-0003-3220-6890](https://orcid.org/0000-0003-3220-6890)

RESUMO: Os policiais são categorizados como uma das classes de servidores públicos que apresentam maior exposição ao desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, sendo as doenças crônicas vasculares as mais prevalentes, principalmente a aterosclerose. De forma intensa, a herança genética familiar é a condição de risco independente de maior importância no desenvolvimento da aterosclerose. Os polimorfismos genéticos estão relacionados com o desenvolvimento de inúmeras doenças, uma vez que o fator genético está fortemente ligado nesse processo, sendo essa influência presente também na aterosclerose. Mais de 400 genes estão descritos na literatura como fortes participantes da origem do processo aterogênico, com relevância para os genes CYP, GSTs, ApoE, eNOS, ApoB, LDLR, Apo A-I, Apo C-III, lipase hepática, proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) e lipase lipoproteica (LPL) que tem sido alvo de estudos para melhor compreensão da participação no desenvolvimento de alterações patológicas. Nesse sentido, este capítulo aborda a influência dos genes LDLR (receptor de LDL) e o gene ZPR1 que parecem estar associados ao risco de aterosclerose, principalmente em policiais militares.

PALAVRAS-CHAVE: Aterosclerose. Gene LDLR. Gene ZPR1. Policial militar. Polimorfismo genético.

POLYMORPHISMS OF THE LDLR AND ZPR1 GENES AND ASSOCIATION OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN MILITARY POLICE OFFICERS

ABSTRACT: Police officers are categorized as one of the classes of public servants that are most exposed to the development of chronic non-communicable diseases, with chronic vascular diseases being the most prevalent, mainly atherosclerosis. In an intense way, family genetic inheritance is the most important independent risk condition in the development of atherosclerosis. Genetic polymorphisms are related to the development of numerous diseases, since the genetic factor is strongly linked to this process, and this influence is also present in atherosclerosis. More than 400 genes are described in the literature as strong participants in the origin of the atherogenic process, with relevance to the genes CYP, GSTs, ApoE, eNOS, ApoB, LDLR, Apo A-I, Apo C-III, hepatic lipase, ester transfer protein cholesterol (CETP) and lipoprotein lipase (LPL), which have been the subject of studies to better understand

their role in the development of pathological changes. In this sense, this chapter addresses the influence of the LDLR (LDL receptor) genes and the ZPR1 gene, which appear to be associated with the risk of atherosclerosis, especially in military police officers.

KEYWORDS: Atherosclerosis. LDLR gene. ZPR1 gene. Military police officer. Genetic polymorphism.

1 | INTRODUÇÃO

O mundo globalizado, a revolução industrial e o avanço da tecnologia contribuíram fortemente para o surgimento de alterações no comportamento alimentar da população mundial. Como consequência, o elevado consumo de alimentos industrializados pela praticidade e rapidez favoreceu o aumento da obesidade e sedentarismo em especial nas grandes capitais do Brasil (Brasil, 2021). Nesse contexto de saúde, as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT's) de caráter cardiometabólico apresentou crescimento importante, refletindo nas taxas de óbito principalmente por doenças cardiovasculares (DCV's) (Brasil, 2005). As principais DCNT's consistem em DCV's, cânceres, diabetes e doenças respiratórias de origem crônica, sendo determinadas por diversas razões associadas as condições de vida do indivíduo (Brasil, 2008; 2021b).

Os policiais são categorizados como uma das classes de servidores públicos que apresentam maior exposição ao desenvolvimento de DCNT's, sendo as DCV's as campeãs que afetam esse efetivo (Minayo, 2011). É conhecido que o trabalho policial é extenuante por conta das responsabilidades atribuídas ao cargo, cobrança do ambiente militar, carga horária elevada, condições de trabalho precarizadas e situações perigosas enfrentadas no dia a dia. Esses fatores impactam fortemente no estado físico, cognitivo e psicológico do profissional da segurança pública, podendo ultrapassar a capacidade de embate do policial. Desta maneira, é favorável o surgimento do estresse da atividade laboral com o aparecimento de taxas elevadas de lípidos, além do surgimento de outras morbidades como a obesidade e as doenças crônicas cardiometabólicas considerando hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM) tipo 2 (Magnavita *et al.*, 2018; Moreira, 2019; Arroyo *et al.*, 2019).

Em geral, do ponto de vista fisiopatológico, as DCV's consistem em patologias que levam ao interrompimento do fluxo sanguíneo e consequentemente ausência do suprimento de sangue e oxigênio para irrigação tecidual em diversos sítios anatômicos. As sequelas podem ser irreversíveis e o risco de morte extremamente elevado nesse processo (Viana, 2013; Paula, 2022). Acredita-se que fatores genéticos podem estar relacionados ao desenvolvimento de DCV's.

2 | OBESIDADE E ATEROSCLEROSE

A obesidade é uma doença crônica multifatorial classificada na lista de DCNT's, sendo caracterizada pelo acúmulo de gordura em diversas regiões do corpo, principalmente

na zona da cintura. Esse acúmulo se dá por desequilíbrio entre o consumo calórico e gasto energético. As DCV's são secundárias a essa morbidade, uma vez que de fato existe uma estreita relação com processos aterogênicos e ocorrência da elevação das taxas de morbidade e óbito por DCV's (Jesus, 2014; Muruci, 2015).

O índice de massa corporal (IMC) é um indicador frequente na classificação antropométrica do paciente, sendo capaz de responder se ele é obeso, está em sobrepeso ou não. O IMC é calculado através da divisão do peso em quilogramas (kg) pela altura em metros (m) elevado ao quadrado (kg/m^2), caracterizado como um indicador bom, porém sem apresentar correlação com gordura corpórea, uma vez que não avalia se o peso está associado com a musculatura ou a adiposidade (Abeso, 2016). Classicamente, o IMC é um indicador preconizado na classificação do sobrepeso e da obesidade por várias entidades de saúde em todo o mundo. Alguns fatores como idade e sexo são igualados nessa avaliação, considerando diferentes contextos crônicos como DCV, dislipidemia, HAS, resistência insulínica e DM2 que são causas que influenciam na alteração do IMC de forma negativa (Fontes *et al.*, 2016).

A obesidade pode causar uma série de disfunções no sistema circulatório, incluindo o desenvolvimento de placas ateromatosas que podem resultar em doenças graves. A combinação de um estilo de vida acelerado, com a disponibilidade de refeições de alto valor calórico resulta em um maior fator de risco para o desenvolvimento da obesidade e do depósito de gorduras nas paredes dos vasos sanguíneos. Isso ocorre devido a várias variáveis, incluindo uma agenda lotada, falta de tempo para atividade física e um estilo de vida sedentário (Araújo *et al.*, 2014).

A maioria dos fatores associados ao desenvolvimento de DCV traz à tona uma doença crônica inflamatória conectada à aterosclerose. Trata-se de uma série de eventos que acontece dinamicamente, evolutivamente e sistemicamente em artérias musculares de médio e grande calibre (artérias coronárias e dos membros inferiores), bem como nas artérias elásticas (aorta, carótida e ilíaca) (Martelli, 2014; Cuppari *et al.*, 2009; Robbins *et al.*, 2016; Faludi *et al.*, 2017).

O que caracteriza a placa ateromatosa é a lesão aumentada com centro amolecido, cor amarelada e grumos de lipídeos do tipo colesterol e ésteres de colesterol envolto por uma camada fibrosa de cor branca. Esse processo de formação do ateroma tem como consequência vascular a obstrução mecânica da corrente sanguínea. Essa obstrução pode levar ao rompimento da placa, resultando em trombose e consequentemente diminuição da força da porção média subjacente da musculatura vascular podendo ocasionar um aneurisma (dilatação exarcebada de uma artéria) (Robbins *et al.*, 2016).

Os fatores de risco para o desenvolvimento da aterosclerose são divididos em dois grupos, os não modificáveis e os modificáveis (Ross, 1976). Entre os fatores não modificáveis, a literatura científica cita o sexo, a progressão da idade, hereditariedade familiar e anormalidades genéticas. Já dentre os fatores modificáveis apresentam-se

as dislipidemias, HAS, DM, tabagismo, inflamação com alteração da proteína C reativa, obesidade, resistência insulínica, etilismo, sedentarismo, estresse, uso de contraceptivos, menopausa, toxinas, fatores hemodinâmicos, reações imunológicas e infecções (Steinberg, 1990; Santos Filho *et al.*, 2002; Marinovkic, 2013; Robbins *et al.*, 2016).

3 | DISLIPIDEMIAS

As alterações metabólicas que resultam nas interrupções das etapas do metabolismo lipídico levam as dislipidemias. Por definição, dislipidemia ou hiperlipidemia trata-se da elevação dos lipídeos (gordura) no sangue, especialmente do colesterol e dos triglicerídeos. O perfil lipídico do sangue irá variar e como resultado, isso pode levar a alterações no colesterol total (CT), triglicerídeos (TG), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c) (Baynes & Dominiczak, 2011; Faludi *et al.*, 2017). As alterações lipídicas, quando não tratadas corretamente e em tempo hábil podem provocar eventos cardiovasculares de elevada magnitude, uma vez que as dislipidemias apresentam forte ligação com o processo aterogênico e é fator de risco cardiovascular expressivo para HAS, DAC, IAM, doenças cerebrovasculares como AVC, AVCI e DVP (Brasil, 2020).

4 | FISIOPATOLOGIA DAS DOENÇAS LIPÍDICAS

De uma perspectiva fisiológica e terapêutica, os fosfolipídios, o colesterol, os triglicerídeos e os ácidos graxos são os lipídios que são significativos. Os fosfolipídios compõem a estrutura fundamental das membranas celulares. Ácidos biliares, vitamina D e hormônios esteróides são todos precursores do colesterol. Os TG são classificados como fontes energéticas, considerado o lipídeo mais frequente na alimentação (Faludi *et al.*, 2017).

Os quilomícos são as lipoproteínas de maior densidade. Eles são responsáveis pelo processo de transporte dos triglicerídeos das refeições. Triglicerídeos, colesterol livre, fosfolipídios e uma pequena porção de proteína. As células intestinais produzem quilomícons, que são então liberados na linfa e transportados para a circulação. Eles estão sujeitos às ações da lipoproteína lipase (LPL), a enzima que decompõe os triglicerídeos em ácidos graxos e glicerol, no sangue. Os restos de quilomícons menores e mais densos são absorvidos pelo fígado, onde são processados pela ação de enzimas lisossômicas nos hepatócitos. Os ácidos graxos podem ser oxidados no músculo ou armazenados no tecido adiposo (Mahley *et al.*, 1984; Baynes, 2011).

As lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) tem ligação com as células do parênquima hepático que as produzem, sendo responsáveis por transportar triglicerídeos endógenos para órgãos próximos. Essas partículas são digeridas pela ação da LPL logo após o trânsito estar completo, produzindo as sobras de VLDL, também conhecidas como lipoproteínas de densidade intermediária (IDL). As IDL podem ser absorvidas e reabsorvidas

pelo fígado ou podem sofrer outras etapas de hidrólise e se transformar em lipoproteínas de baixa densidade (LDL) graças à atividade da triacilglicerol lipase hepática (Mahley *et al.*, 1984; Baynes, 2011; Faludi *et al.*, 2017).

O LDL é feito principalmente de colesterol e uma apolipoproteína, chamada ApoB100, com muito pouco conteúdo residual de TG. Os receptores de LDL captam o LDL através das células hepáticas ou células periféricas (LDLR). A enzima Acil-CoA:Coesteril Aciltransferase (ACAT) atua no interior das células para esterificar o colesterol livre para depósito (Faludi *et al.*, 2017).

O fígado e o intestino produzem lipoproteínas, em especial as lipoproteínas de alta densidade (HDL) que são responsáveis por transportar o colesterol dos tecidos periféricos de volta ao fígado. Os fosfolípidios extras produzidos pela hidrólise de VLDL e colesterol, que são removidos das células, agindo em uma proteína de membrana que regula apenas ligeiramente a transferência de colesterol livre para HDL, ajudam a construir as HDL's em desenvolvimento (Mahley *et al.*, 1984; Baynes, 2011; Faludi *et al.*, 2017). (Figura 1).

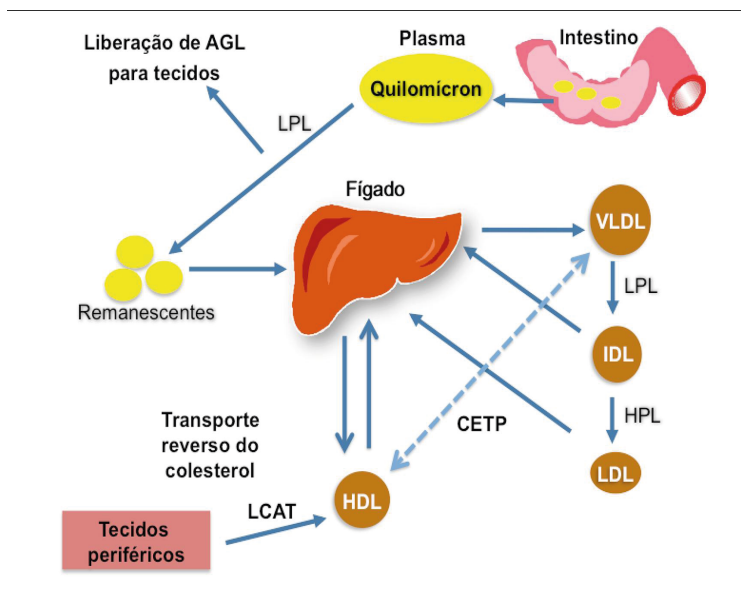


Figura 1. Transporte e metabolização lipídica.

Fonte: FALUDI *et al.*, 2017.

A hipercolesterolemia é causada pelo acúmulo de lipoproteínas ricas em colesterol, como o LDL, no compartimento plasmático. A hipertrigliceridemia é provocada pelo acúmulo de quilomícrons e/ou VLDL no compartimento plasmático, o que ocorre quando a hidrólise de TG dessas lipoproteínas é reduzida ou a VLDL é sintetizada com mais frequência. Alterações genéticas nas enzimas ou em apolipoproteínas podem alterar o metabolismo aumentando a síntese ou diminuindo a hidrólise (Faludi *et al.*, 2017).

5 | DIAGNÓSTICO

A quantidade de lipídios séricos, incluindo CT, HDL-c e TG, é usada para diagnosticar a dislipidemia. Quando o valor dos TG for inferior a 400 mg/dL, a fórmula de Friedewald [$\text{LDL-C} = (\text{colesterol total [CT]} - \text{HDL-c}) - (\text{triglicerídeos [TG]}/5)$] pode ser usada em vez da dose direta de LDL-c. O colesterol não-HDL [$\text{não-HDL-c} = \text{CT} - \text{HDL-c}$] é utilizado como critério quando a quantidade de triglicerídeos é maior que 400 mg/dL; seu objetivo é 30 mg/dL acima da meta de LDL-c (ou seja, para pacientes cuja meta de LDL-c é 100 mg/dL, a meta não HDL-c será de 130 mg/dL) (Faludi *et al.*, 2017; Brasil, 2020).

O paciente dislipidêmico precisa de uma avaliação clínica associada a mensuração de analitos na corrente sanguínea e exames de imagem, com o intuito de garantir um diagnóstico com maior precisão. De forma frequente, o perfil lipídico (colesterol total, triglicérides e frações lipoproteicas), apolipoproteínas, são testes laboratoriais indispensáveis no diagnóstico da dislipidemia e da aterosclerose, além de exames complementares como glicemia e proteína C reativa, dependendo do tipo de investigação e avaliação clínica (Faludi *et al.*, 2017).

A primeira etapa no diagnóstico e identificação de pessoas em risco de DCV é determinar se os pacientes têm atualmente a condição (DAC, doença cardíaca isquêmica periférica, ataque isquêmico transitório ou AVCI) (BRASIL, 2020). A estratificação do risco cardiovascular apresenta-se como ferramenta importante na avaliação específica do paciente, baseado nos valores exibidos pelo perfil lipídico. São quatro categorias estimadas: risco baixo, intermediário, alto e muito alto (Faludi *et al.*, 2017).

Nesse processo classificatório é importante ressaltar a definição e caracterização da doença aterosclerótica subclínica (DASC), apresentada ao menos pela ocorrência de um dos eventos destacados, sendo ultrassonografia de carótidas com placa ateromatosa superior a 1,5 mm; escore de cálcio arterial coronariano (CAC) superior a 10; índice tornozelo-braquial (ITB) menor que 0,9; placas em tomografia computadorizada (TC) do tipo angio-TC de coronárias e LDL-c entre 70 e 189 mg/dL, considerando mulheres com Escore de Risco Geral (ERG) maior que 10% e homens com ERG maior que 20% (Faludi *et al.*, 2017).

O risco baixo é caracterizado pelo ERG inferior a 5% em 10 anos para o sexo masculino e para o sexo feminino. O risco intermediário leva em conta um ERG variando de 5 a 10% para mulheres e 5 a 20% para homens, ou ainda, presença de DM, sem Escore de Risco (ER) ou DASC (Faludi *et al.*, 2017).

A caracterização para o risco alto admite uma gama maior de critérios avaliados, como DASC diagnosticada a partir do ITB somado a realização de ultrassonografia (USG) de carótidas, CAC maior que 100 ou placas em angio-TC de coronárias; LDL-c superior ou igual a 190 mg/dL; doença renal crônica (DRC) por taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 60 e em fase de ausência de diálise; aneurisma de aorta abdominal, DM 1 ou 2

somado ao LDL-c na variação entre 70 e 189 mg/dL, presença de DASC ou ER (Faludi *et al.*, 2017; Cesena *et al.*, 2020; Mach, 2020)

Por último, o risco muito alto é predito para pacientes que apresentam doença aterosclerótica (podendo ser cerebrovascular, coronária ou vascular periférica) somado ou não a contextos clínicos ou interrompimento de fluxo sanguíneo maior ou igual a 50% (Faludi *et al.*, 2017; Cesena *et al.*, 2020; Mach, 2020).

6 | EPIDEMIOLOGIA E PREVALÊNCIA

As dislipidemias são responsáveis pela elevação do RCV e consequentemente contribuem para o desenvolvimento de DCV's, apresentando importância epidemiológica significativa, uma vez que causam aproximadamente 30% de óbitos por evolução crônica (Brasil, 2022).

Mais pessoas morrem de DCV's a cada ano, do que qualquer outra causa em todo o mundo, sendo a doença cardíaca isquêmica e o AVC as principais causas. Mais de 75% dessas mortes ocorrem em países de baixa e média renda, onde o número de casos está aumentando constantemente. Dietas pouco saudáveis, particularmente aquelas ricas em sal, gordura e açúcar, e a falta de atividade física aumentam o risco de DCV's e derrames. Um fator de risco significativo para DCV's é o tabagismo, responsável por 10% de todas as mortes (Opas, 2021).

As DCV's representam a causa recorde de óbitos no Brasil, uma vez que a DAC foi apontada como a principal causa de morte, seguido pelo AVC entre 1990 e 2019. A prevalência foi de 6,1% na população brasileira no ano de 2019. No estado de Goiás, em 1990 a quantidade de casos foi de 14.164 e em 2019 de 30.538, um aumento de mais de 100%. Em relação a taxa de mortalidade, o estado registrou cerca de 6.519 óbitos no ano de 1990 e 11.384 em 2019, um índice de crescimento de quase 100%, mostrando que se trata de uma doença que precisa de atenção e políticas públicas mais eficazes para o seu combate (Oliveira, 2022).

Segundo dados da Organização Panamericana de Saúde (OPAS), no ano de 2016, as DCV's levaram a morte de 17,9 milhões de indivíduos no globo terrestre, sendo um índice de 31% dos óbitos no mundo. Deste quantitativo, cerca de 85% foram causados por IAM e AVC (Opas, 2022).

Nos Estados Unidos da América (EUA), 12,9% dos indivíduos em idade adulta apresentam algum grau de dislipidemia, apontado pelo National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). A prevalência significativa de dislipidemias na população brasileira, que foi evidenciada em estudos observacionais preliminares, encontrou índices acima de 60% e 75% ao se observar pessoas obesas, corroborando em uma avaliação das dislipidemias como indicador de saúde (Loureiro *et al.*, 2020).

A Pesquisa Nacional de Saúde (2013), na avaliação autorreferida da dislipidemia, apontou prevalências alarmantes, em torno de 12,5% em adultos com mais de 18 anos de

idade e o VIGITEL (2016) apontou 24,8% nas 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal (Ibge, 2014; Brasil, 2017).

7 | POLIMORFISMO GENÉTICO

De forma intensa, a herança genética familiar é a condição de risco independente de maior importância no desenvolvimento da aterosclerose. É fato que diversas disfunções mendelianas contribuem para a evolução desta doença (Robbins *et al.*, 2016). A biologia molecular aumentou significativamente a compreensão a respeito do metabolismo lipídico. O efeito da genética sobre como várias enzimas são expressas e como as lipoproteínas e os receptores interagem é agora melhor compreendido (Faludi *et al.*, 2017).

Uma vez que existem genes envolvidos no controle do gasto energético, fome, metabolismo lipídico, termogênese, diferenciação celular e sinergia, as variáveis genéticas exercem influência significativa na manutenção do peso. Além disso, foi demonstrado que cerca de 600 genes e áreas cromossômicas têm um papel no controle da sensibilidade à insulina, peso corporal e metabolismo energético (Goodpaste *et al.*, 2002; Mutch, 2006).

Acredita-se que entre 30.000 e 35.000 genes estejam presentes no genoma humano, e as sequências de DNA (ácido desoxirribonucleico) de diferentes pessoas têm 99,9% de semelhança. Os polimorfismos são responsáveis por essa discrepância de 0,1%. As diferenças genéticas conhecidas como polimorfismos resultam de mutações e podem ser categorizadas de várias maneiras com base no tipo de mutação que as causou. O tipo mais fundamental de polimorfismo resulta de uma única mutação, que acontece quando um nucleotídeo é trocado por outro. *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) ou polimorfismo de nucleotídeo único é o termo usado para descrever esse polimorfismo (Fenech *et al.*, 2011; Phillips, 2013; Simopoulos, 2010).

Os SNP's são os polimorfismos mais comuns, que podem ocorrer uma vez a cada 1.000 pares de bases. Os SNP's, que podem ser encontrados nas seções promotoras, codificadoras (éxons) e não codificantes do gene, são geralmente entendidos como alterações genéticas que afetam mais de 1% da população. SNP's no local promotor do gene e na sequência de codificação são mais propensos a alterar a forma como o gene funciona e, como resultado, reflete na proteína produzida (Fenech *et al.*, 2011; Phillips, 2013; Biotechnology, 2022). A caracterização dos SNP's é representada por frequência alélica mínima de 1 a 5% na população, sendo as variações de DNA mais prevalentes no genoma humano (Hinds *et al.*, 2005).

SNP



Figura 2. Representação de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP)

Fonte: Câmara, 2020.

Os polimorfismos genéticos estão relacionados com o desenvolvimento de inúmeras doenças, uma vez que o fator genético está fortemente ligado nesse processo, sendo essa influência presente também na aterosclerose. Mais de 400 genes estão descritos na literatura como fortes participantes da origem do processo aterogênico, com relevância para os genes CYP, GSTs, ApoE, eNOS, ApoB, LDLR, Apo A-I, Apo C-III, lipase hepática, proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) e lipase lipoproteica (LPL) que tem sido alvo de estudos para melhor compreensão da participação no desenvolvimento de alterações patológicas (Marques & Sá, 2011; Marinkovic, 2013; Gimbrone Jr, 2016).

8 | POLIMORFISMO DOS GENES LDLR E ZPR1

8.1 Gene LDLR (receptor de LDL)

Localizado no cromossomo 19, braço curto p, região 13, banda 2 (figura 3), o gene que codifica o receptor de LDL humano é composto por cerca de 45.000 pares de bases e é composto por 18 éxons e 17 íntrons. Constituído por 839 aminoácidos, a proteína LDLR também possui um peptídeo sinal de 21 aminoácidos e muitos domínios funcionais (Faludi *et al.*, 2017).

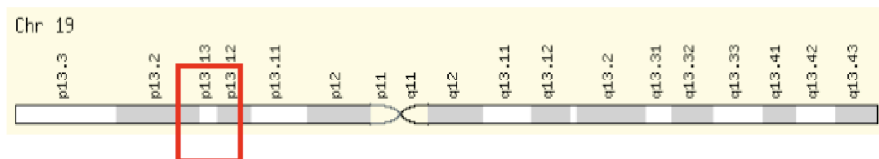


Figura 3. Localização do gene LDLR (representado em vermelho). Bandas de acordo com Ensembl, localizações de acordo com o GeneLoc

Fonte: GENECARDS®, 2022.

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma das doenças monogênicas mais prevalentes, foi definida como uma doença autossômica dominante na qual os níveis de CT e LDL-c estão elevados. Uma mutação no gene do receptor de LDL plasmático é a anormalidade mais comum na HF. O complexo LDL/ApoB/LDLR é internalizado e endocitado pelo receptor, que se encontra na superfície das células do fígado e de outros órgãos. Este processo é regulado pela proteína adaptadora do receptor LDL Tipo 1 (LDLRAP1), que está localizada nas depressões revestidas com clatrina (clathrin-coated pits) (Faludi *et al.*, 2017; Izar *et al.*, 2021).

Após a internalização, a partícula de LDL e o LDLR se dividem no endossomo, de modo que o LDLR pode retornar à superfície da célula ou sofrer degradação lisossomal facilitada pela PCSK9, liberando colesterol na célula para utilização metabólica. Como alternativa, a PCSK9 exógena pode se ligar ao LDLR na superfície da célula e destruí-lo processando-o para internalização e destruição lisossomal. O grau de remoção de LDL do plasma diminui quando os LDLRs têm uma mutação que afeta sua estrutura ou função, e o nível plasmático de LDL aumenta em relação inversa ao número de receptores funcionais presentes (Faludi *et al.*, 2017; Izar *et al.*, 2021). Os alelos A/C e C/G do SNP rs2228671 são determinantes para o diagnóstico da HF (Snpedia, 2022).

Qualquer um dos genes nesta via que tenha mutações pode ser a causa primária da HF. O gene que produz o receptor de LDL tem a maior incidência de mutações, embora mutações também estejam presentes nos genes que produzem ApoB e PCSK9 (Faludi *et al.*, 2017; Izar *et al.*, 2021).

Mais de 1.800 variantes do gene LDLR foram identificadas como a causa da HF até o momento, representando entre 85 e 90% dos pacientes com HF. As mutações do gene LDLR (incluindo deleções, missense, nonsense e inserções), que fazem com que o LDLR tenha diminuição funcional (parcial ou total) em sua capacidade de remover o LDL da circulação reduzida sendo a causa mais frequente de HF (Faludi *et al.*, 2017; Izar *et al.*, 2021).

A necessidade de dois alelos funcionais para manter o nível plasmático normal de LDL-c, a falta de um alelo funcional pode resultar na infância em um aumento no nível de LDL para quase o dobro do nível normal. Em indivíduos homozigotos mutantes, dois alelos

polimórficos são herdados; como resultado, os LDLR ficam inativos e as pessoas carregam uma forma grave de hipercolesterolemia (650-1000 mg/dL) (Faludi *et al.*, 2017; Izar *et al.*, 2021).

8.2 Gene ZPR1

Um estudo de associação genômica ampla (GWAS) descobriu que o SNP rs964184 do gene ZPR1 está ligado ao tamanho da resposta de TG pós-prandial, com o alelo G (c.*724C>G), sendo o SNP mais provável de estar relacionado com maiores valores de TG plasmático durante o estado pós-prandial do que alelos de referência (Wojcynski *et al.*, 2015).

O cluster de genes da apolipoproteína APOA1/C3/A4/A5 está posicionado próximo ao gene ZPR1, que se encontra no cromossomo 11, braço longo q, região 23, banda 3 (figura 8). O gene ZPR1 produz uma proteína reguladora que se liga a muitos fatores de transcrição e interage com o gene APOA5 ligado aos triglicerídeos. TG em jejum, síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), resposta lipídica ao fenofibrato, aterosclerose pré-clínica e doença arterial coronariana foram todos associados à variação genética rs964184 (Read *et al.*, 2021; Kraja *et al.*, 2011; Mirhfez *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2020; Esteve-luque *et al.*, 2021; Asliberyan *et al.*, 2012; Vargas *et al.*, 2016; Paquette *et al.*, 2020).

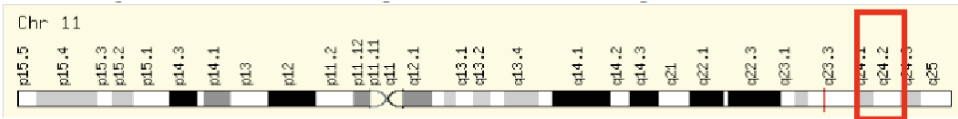


Figura 4. Localização do gene ZPR1 (representado em vermelho). Bandas de acordo com Ensembl, localizações de acordo com o GeneLoc

Fonte: GENECARDS®, 2022.

Com uma média geral de 22% e frequências maiores em grupos nativos americanos e hispânicos (cerca de 40%) do que em populações europeias, a frequência alélica de menor frequência G revela substancial heterogeneidade étnica para o SNP ZPR-1 (Parra *et al.*, 2017). O alelo G é prevalente nas populações europeias a uma taxa entre 12 e 16% (Boyle *et al.*, 2012).

9 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos envolvendo a classe dos policiais, e mais especificamente sobre policiais militares, são escassos na literatura nacional e mundial, fato preocupante, uma vez que muitas corporações têm programas de saúde ofertados para esse contingente, com finalidade de acompanhar de perto as necessidades de saúde desse trabalhador. A execução desta

pesquisa foi justamente em torno desse interesse, de entender como fatores genéticos associados ao estilo de vida estão envolvidos no desenvolvimento de doenças crônicas, em específico de cunho cardiovascular e cerebrovascular, que afetam diretamente o trabalho e a qualidade de vida desse profissional.

Do ponto de vista genético-molecular, a grande parte da população não tem acesso a exames de rastreamento genético, por apresentarem alto custo monetário e muitas vezes, o desenvolvimento de diversas comorbidades se intensifica por essas alterações. Assim, compreender a existência da relação genético-bioquímica de enzimas metabolizadoras de lipídeos com alterações do perfil lipídico e estilo de vida permitirá melhorias nas estratégias adotadas por diretrizes nos protocolos diagnósticos, podendo elevar a expectativa de vida do policial ao longo dos anos de trabalho e vida.

REFERÊNCIAS

ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. **Diretrizes brasileiras de obesidade 2016** [internet]. 4. ed. São Paulo: Abeso; 2016. 186 p. Acesso em: 13 jul 2020. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>

ARAÚJO, D. V.; BAHIA, L.R. Impacto econômico da obesidade no Brasil. **Rev Hupe**, v. 13(1), p. 13-17, 2014.

ASLIBEKYAN, S.; GOODARZI, M. O.; FRAZIER-WOOD, A. C.; YAN, X.; IRVIN, M. R.; KIM, E.; TIWARI, H. K. *et al.* Variants identified in a GWAS meta-analysis for blood lipids are associated with the lipid response to fenofibrate. **Plos one**, v. 7(10), p. e48663, 2012.

BAYNES, J. W.; DOMINICZAK, M. H. **Bioquímica Médica**. 3º ed. Elsevier, p. 680-721, 2011.

BIOTECHNOLOGY, P. T. N. C. **DATABASE SNP HUMAN BUILD (142) (GRCh38 and GRCh37.p13)**. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>>. Acesso em: 01 ago 2022.

BIOESTAT 5.3®. **Aplicações estatísticas nas áreas de ciências biomédicas**. Disponível em: <https://www.mamiraua.org.br/downloads/programas/>. Acesso em: 27 ago 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. **Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos não Transmissíveis no Brasil 2021-2030** [recurso eletrônico]. – Brasília: Ministério da Saúde, p. 118-144, 2021.

BRASIL. Da Saúde P. **Diretrizes e Recomendações para o Cuidado Integral de Doenças Crônicas Não-Transmissíveis** [Internet]. 2008 [cited 2022 Aug 23]. Available from: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_recomendacoes_cuidado_doencas_cronicas.pdf.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Estratégia de Saúde Cardiovascular APS-ECV**. 2022. Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/ape/saudecardiovascular>. Acesso em: 10 dez 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite [recurso eletrônico]** – Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

CESENA, F. H. Y.; VALENT, A. V.; SANTOS, R. D.; BITTENCOURT, M. S.; Risco Cardiovascular e Elegibilidade Para Estatina na Prevenção Primária: Comparação Entre a Diretriz Brasileira e a Diretriz da AHA/ACC. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, p. 440-449, 2020.

CUPPARI, L.; *et al.* **Nutrição: nas doenças crônicas não-transmissíveis**. CERES, 4(3), p.141-143, 2009.

FALUDI, A. A.; IZAR, M. C. O.; SARAIVA, J. F. K.; CHACRA, A. P. M.; BIANCO, H. T.; NETO, A. A.; BERTOLAMI, A.; *et al.* Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose–2017. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 109, p. 1-76, 2017.

FENECH, M.; CAHILL, L.; FERGUSON, L. R.; FRENCH, T.P.; TAI, E. S.; MILNER, J.; KOH, W.; XIE, L.; ZUCKER, M.; *et al.* Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. **Lifestyle Genomics**, v. 4(2), p. 69-89, 2011.

FRIGHETTO, M. AVALIAÇÃO DE SAÚDE EM POLICIAIS MILITARES DE UM MUNICÍPIO DO MEIO OESTE CATARINESE. **Anuário Pesquisa e Extensão Unoesc Videira**, v.5, p. e24695-e24695, 2020.

HINDS, D. A.; STUVE, L. L.; NILSEN, G. B.; HAPERIN, E.; ESKIN, E.; BALLINGER, D. G.; FRAZER, K. A.; COX, D. R.; *et al.* Whole-Genome Patterns of Common DNA Variation in Three Human Populations. **Science**, v. 307, p. 1072–1080, 2005.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Percepção do estado de saúde. Estilo de vida e doenças crônicas**. Rio de Janeiro: IBGE; 2014.

IZAR, M. C. O.; GIRALDEZ, Z. R.; BERTOLAMI, A.; FILHO, R. D. S.; LOTTENBERG, A. M.; ASSAD, M. H. V.; SARAIVA, J. F. K.; *et al.* Maria Cristina de Oliveira et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar–2021. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 117, p. 782-844, 2021.

JESUS, G. M.; MOTA, N. M.; JESUS, É. F. A. Risco cardiovascular em policiais militares de uma cidade de grande porte do Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Ciências do Esporte**, v. 36, p. 692-699, 2014.

KRAJA, A.T.; VAIDYA, D.; PANKOW, J. S.; GOODARZI, M. O.; ASSIMES, T. L.; KULLO, I. J.; SOVIO, U.; MATHAIAS, R. A.; SUN, Y. V.; *et al.* A bivariate genome-wide approach to metabolic syndrome: STAMPEED consortium. **Diabetes**, v. 60(4), p. 1329-1339, 2011.

LI, Z.; YE, C. Y.; ZHAO, T. Y.; YANG, L. ZUNG, K.; *et al.* Model of genetic and environmental factors associated with type 2 diabetes mellitus in a Chinese Han population. **BMC public health**, v. 20(1), p. 1-12, 2020.

LOUREIRO, N. S. L.; AMARAL, T. L. M.; AMARAL, A. C. A.; MONTEIRO, G. T. R.; VASCONCELLOS, M. T. L.; BORTOLONI, M. J. S.; *et al.* Relação de indicadores antropométricos com fatores de risco para doença cardiovascular em adultos e idosos de Rio Branco, Acre. **Rev Saude Publica**, v. 54, n. 24, 2020.

MACH, F.; BAIGENT, C.; CATAPANO, A. L.; KOSKINAS, K. C.; CASULA, M.; BADIMON, L.; CHAPMAN, M. J.; BAKCER, G. G.; FERENC, B. A.; MIHAYLOVA, B.; *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. **European Heart Journal**, [s. l.], p. 111-188, 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/1/111/5556353>. Acesso em: 10 jul 2022.

MAGNAVITA, N.; GARBARINO, S. Sleep, health and wellness at work: a scoping review. **International journal of environmental research and public health**, 14(11), p. 1347, 2017.

MAHLEY, R. W.; INNERARITY, T. L.; JR, S. C. R.; WEISGRABER, K. H. *et al.* Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. **Journal of lipid research**, v. 25(12), p. 1277-1294, 1984.

MARCONATO, R. S.; MONTEIRO, M. I. Pain, health perception and sleep: impact on the quality of life of firefighters/rescue professionals. **Revista latino-americana de enfermagem**, v. 23, p. 991-999, 2015.

MARINKOVIĆ, N.; PAŠALIĆ, D.; POTOČKI, S. Polymorphisms of genes involved in polycyclic aromatic hydrocarbons' biotransformation and atherosclerosis. **Biochemia medica**, v. 23(3), p. 255-265, 2013.

MIRHAFEZ, S. R.; AVAN, A.; PASDAR, A.; KHATAMIANFAR, S.; HOSSEINZADEH, L.; GANJALI, S.; MOVADDEH, A.; PIRHOUSHIARAN, M.; MELLADO, V. G.; *et al.* Zinc finger 259 gene polymorphism rs964184 is associated with serum triglyceride levels and metabolic syndrome. **International journal of molecular and cellular medicine**, v. 5, n. 1, p. 8, 2016.

MORAES, V.E.R.; CHECCHIO, M.V.; FREITAS, I.C.M. Dislipidemia e fatores associados em adultos residentes em Ribeirão Preto, SP: resultados do Projeto EPIDCV. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 57(9), p. 691-701, 2013.

MURUCI, G. R.; FRANCISCO, I.; ALVES, M. A. R. Prevalência Dos Componentes Associados a Síndrome Metabólica No Brasil E Revisão Crítica Dos Fatores Dietéticos Associados À Prevenção E Ao Tratamento. **Revista Rede de Cuidados em Saúde**, v. 9(1), p. 45-66, 2015.

OLIVEIRA, k. I.; SANTOS, L. M. Percepção da saúde mental em policiais militares da força tática e de rua. **Sociologias**, v. 12, p. 224-250, 2022.

OPAS, Organização Panamericana de Saúde. **Doenças cardiovasculares continuam sendo principal causa de morte nas Américas**. 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/29-9-2021-doencas-cardiovasculares-continuam-sendo-principal-causa-morte-nas-americas>. Acesso em: 31 jul 2022.

OPAS, Organização Panamericana de Saúde. Doenças Cardiovasculares. **Folha Informativa**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovasculares?page=2>. Acesso em: 05 jul 2022.

PAULA, E. V. **Tromboses venosas e arteriais**. Disponível em: <https://www.hemocentro.unicamp.br/doencas-de-sangue/tromboses-venosas-e-arteriais/>. Acesso em: 06 jul 2022.

PHILLIPS, C. M. Nutrigenetics and metabolic disease: current status and implications for personalised nutrition. **Nutrients**, v. 5(1), p. 32-57, 2013.

PAQUETTE, M.; FANTINO, M.; BERNARD, S.; BAASS, A. The ZPR1 genotype predicts myocardial infarction in patients with familial hypercholesterolemia. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 14(5), p. 660-666, 2020.

PRECOMA, D. B.; OLIVEIRA, G. M. M.; SIMAO, A. F.; DUTRA, O. P.; COELHO, O. R.; IZAR, M. C. O.; SANTOS, R. M.; *et al.* Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia - 2019. **Arq Bras Cardiol**, v. 113(4), p. 787-891, 2019.

READ, R.W.; SCHLAUCH, K. A.; LOMBARDI, V. C.; CIRULLI, E. T.; WASHINGTON, N. L.; LU, J. T.; GRZYMSKI, J. J.; *et al.* Genome-Wide Identification of Rare and Common Variants Driving Triglyceride Levels in a Nevada Population. **Frontiers in genetics**, v. 12, p. 639418, 2021.

ROBBINS, S. L.; COTRAN, R.; ABBAS, A.; ASTER, J. C. V. **Patologia – Bases patológicas das doenças**. Cap. 11. Rio de Janeiro:Elsevier, 2016.

SANTOS FILHO, E. G.; ABDO, G. L.; OREL, M.; GUN, C. Prevenção da reestenose pós-angioplastia coronária: mito ou realidade?. **Revista de Medicina**, v. 81, p. 31-41, 2002.

SCHUNKERT, H.; KONING, I. R.; KATHIRESAN S.; REILLY, M. P.; ASSIMES, T. L.; HOLM, A. H.; PREUSS, M.; STEWART, A. F. R.; BARBALIC, M.; *et al.* Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. **Nature genetics**, v. 43(4), p. 333-338, 2011.

SILVA, O. L. P.; LIMA, D. G.; FREITAS, A. G.; IMADA, K. S.; Fatores associados às doenças cardiovasculares em policiais militares de uma cidade na amazônia ocidental. **South American Journal of Basic Education, Technical and Technological**, v. 5, p. 21-44, 2018.

SIMOPOULOS, A. P.; Nutrigenetics/nutrigenomics. **Annual review of public health**, v. 31(1), p. 53-68, 2010.

VARGAS, J. D.; MANICHAIKUL, A.; WANG, X. Q.; RICH, S. S.; ROTTER, J. I.; POST, W. S.; POLAK, J. F.; BUDOFF, M. J.; BLUEMKE, D. A.; *et al.* Common genetic variants and subclinical atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). **Atherosclerosis**, v. 245, p. 230-236, 2016.

VIANA, J. T. T. **Doença cardíaca: visão geral da fisiopatologia**. 2013. Disponível em: http://petdocs.ufc.br/index_artigo_id_275_desc_CI%C3%ADnica_pagina__subtopico_3_busca_. Acesso em: 06 jul 2022.

WHO, World Health Organization. **Who report on the global tobacco epidemic**. 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326043/9789241516204-eng.pdf?ua=1>. Acesso em: 5 jul 2022.