

DESVENDANDO O PARADIGMA DAS GORDURAS SATURADAS E DO COLESTEROL

PARTE 2: IMPORTÂNCIA BIOQUÍMICA E FISIOLÓGICA E ALGUMAS CONSEQUÊNCIAS PATOLÓGICAS DA FALTA DESSAS MOLÉCULAS

EXPOSING THE PARADIGM OF SATURATED FATS AND CHOLESTEROL
PART 2: BIOCHEMICAL AND PHYSIOLOGICAL IMPORTANCE AND SOME
PATHOLOGICAL CONSEQUENCES OF THE LACK OF THESE MOLECULES

RUBISON OLIVO¹, LAIR GERALDO THEODORO RIBEIRO^{2*}

1. Farmacêutico-Bioquímico (UFSC), Doutor em Ciência de Alimentos (USP), Realizou pesquisas no *Food Science Dpt. of Guelph State University - Canadá* (em 2003) na condição de Professor-Convidado e Professor-Convidado no Curso de Pós-Graduação do Depto. de Ciência dos Alimentos e Nutrição Experimental da USP, São Paulo (Período: 2005 a 2009); 2. Médico, Cardiologista e Nutrólogo, coordenador de curso de pós-graduação lato sensu da Uningá - Centro Universitário Ingá, Mestre em Cardiologia pela PUC-RJ e *Fellow of the American College of Cardiology (FACC)*.

* Rua José Maria Lisboa, 445, Jardins, São Paulo, São Paulo, Brasil. CEP: 01423-000. sintoniagrupo@uol.com.br

Recebido em 28/10/2019. Aceito para publicação em 08/11/2019

RESUMO

Este é o segundo artigo da série que tem o objetivo de quebrar os paradigmas relacionados aos supostos malefícios causados pelas gorduras saturadas e pelo colesterol à saúde. Essas substâncias, na realidade, estão presentes na bioquímica e fisiologia humana, fato que as tornam essenciais para a homeostase. Em caso de déficit de ingestão, elas passam a ser produzidas de forma endógena, já que participam das inúmeras reações orgânicas, incluindo estruturação, fluidez e permeabilização das membranas celulares, plasticidade cerebral, proteção e comunicação dos nervos, formação de hormônios, síntese dos ácidos biliares, transporte de vitaminas, além de prevenir o surgimento de doenças neurodegenerativas, transtornos psiquiátricos, ansiedade, depressão e tendências suicidas. A hipótese de que as gorduras saturadas e o colesterol são prejudiciais à saúde, portanto, é infundada, o que exige compreender sua real importância. Cientificamente é comprovado que seu déficit provoca deficiências metabólicas e desequilíbrio homeostático, comprometendo de forma significativa a saúde e o bem-estar.

PALAVRAS-CHAVE: Gordura saturada, colesterol, bioquímica, fisiologia, transtornos psiquiátricos.

ABSTRACT

This is the second article in the series that aims to break the paradigms related to the alleged harm caused by saturated fats and cholesterol to health. These substances are actually present in human biochemistry and physiology, a fact that makes them essential for homeostasis. In case of ingestion deficit, they are produced endogenously, as they participate in numerous organic reactions, including structuring, fluidity and permeabilization of cell membranes, brain plasticity, nerve protection and communication, hormone formation, bile acid synthesis, and vitamin transport. It also prevents the onset of neurodegenerative diseases, psychiatric disorders,

anxiety, depression and suicidal tendencies. The assumption that saturated fats and cholesterol are harmful to health, therefore, is unfounded, which requires understanding their real importance. Scientifically, it is proven that its deficit causes metabolic deficiencies and homeostatic imbalance, significantly compromising health and well-being.

KEYWORDS: Saturated fat, cholesterol, biochemical, physiological, psychiatric disorder.

1. INTRODUÇÃO

Este artigo é o segundo da série de revisões científicas que buscam quebrar os paradigmas criados contra as gorduras saturadas e o colesterol, substâncias equivocadamente associadas ao desenvolvimento de várias doenças, especialmente as cardiovasculares e correlacionadas. No artigo anterior foi possível constatar, com base em dados científicos de extrema confiabilidade, que ações tendenciosas deram origem a um mito disseminado mundialmente como verdadeiro. Recentes achados científicos que contestam a veracidade dos fatos também foram apresentados, assim como a importância da teoria evolucionista lipídica, que destaca a contribuição da ingestão de proteínas e gorduras naturais pelos antepassados no desenvolvimento cognitivo humano¹. O segundo artigo da série aborda a importância bioquímica e fisiológica das gorduras saturadas, insaturadas e do colesterol para a saúde, apresentando patologias relacionadas ao seu déficit no organismo.

Essenciais para o desempenho de várias funções metabólicas^{2,3,4}, os lipídios estão presentes: na formação e estruturação das membranas celulares; na constituição e proteção dos nervos periféricos e do sistema nervoso central; no reconhecimento e na transmissão dos sinais nervosos; na síntese de hormônios e cofatores; no transporte das vitaminas

lipossolúveis; entre outras⁵. Além disso, a ingestão de gorduras saudáveis é um método eficaz de controle de peso, podendo ser usado no tratamento da obesidade. Essas substâncias induzem diretamente a produção dos hormônios envolvidos no equilíbrio da saciedade e no controle do peso^{6,7}.

Atualmente, é possível encontrar um consenso científico que defende que todas as gorduras naturais (não modificadas ou alteradas) são saudáveis. Isso inclui as classificadas como saturadas ou insaturadas, de origem animal ou vegetal^{8,9}. Alimentos naturais contêm teores significativos de gordura saturada, invalidando a hipótese de que ela seja a responsável pelo entupimento das artérias⁶. Os índices de gordura, portanto, não podem ser reduzidos a níveis extremamente baixos no organismo. Não faz sentido evitar seu consumo^{8,9}, conforme bem discutido previamente¹. Gorduras saudáveis podem e devem ser adotadas na dieta, com a finalidade de substituir outros macronutrientes, como carboidratos refinados e gorduras vegetais hidrogenadas, hoje considerados pela ciência os responsáveis pelos crescentes índices de sobrepeso e obesidade no mundo, assim como as inflamações crônicas, as principais causas das doenças que acometem a sociedade moderna.

O colesterol, por sua vez, tem atraído médicos, biólogos celulares, bioquímicos e biofísicos interessados em sua atuação na fisiopatologia humana, na regulação das funções celulares, além de seu complexo metabolismo e impacto na organização estrutural, na fluidez, na dinâmica da barreira e na permeabilidade das membranas celulares¹⁰. Sua deficiência no plasma e no cérebro está relacionada com as doenças neurodegenerativas, os transtornos psiquiátricos e o surgimento de quadros de ansiedade, depressão e tendência ao suicídio^{11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24}.

Devido às suas inúmeras funções, é impossível considerar que o colesterol e as gorduras saudáveis, quer sejam insaturadas ou saturadas, são causas primárias de doenças. É preciso admitir que são outros os fatores desencadeantes das doenças que acometem a sociedade moderna, conforme apresentado e discutido nesse e nos demais artigos dessa série.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Revisão literária informativa e de base científica, que visa conscientizar profissionais da saúde, acadêmicos e público leigo sobre a importância das gorduras saudáveis e do colesterol para o organismo. Para desenvolver o conteúdo proposto e obter o resultado pretendido foram utilizadas, durante o processo de pesquisa bibliográfica, as seguintes palavras-chave “saturated fat”, “cholesterol”, “biochemical” e “physiological”, associadas, ou não, aos termos “neurodegenerative”, “psychiatric disorders”, “anxiety”, “depression” e “suicide”. Também foram utilizadas diferentes fontes internacionais de consulta bibliográfica, incluindo as

plataformas Medline/PubMed (www.pubmed.com), Science Direct (www.sciencedirect.com) e Google Academic/Scholar (<https://scholar.google.com/>). Dados científicos, de diversos autores, publicados em livros encontrados no site da Amazon (www.amazon.com), artigos jornalísticos, disponíveis em sites e outras publicações, foram pesquisados com a mesma finalidade.

3. DISCUSSÃO

Classificação dos lipídios e suas funcionalidades orgânicas

Lipídios são moléculas orgânicas gordurosas (cerosas), que correspondem, principalmente, aos triglicerídios (ou triacilgliceróis). São constituídos, basicamente, por três ácidos graxos individuais, cada qual unido por uma ligação éster a uma estrutura de glicerina²⁵. Os lipídios são caracterizados por sua pobre solubilidade em água e efetiva solubilidade em solventes orgânicos não polares⁴, sendo também classificados em cinco grupos principais: esteróis; glicerofosfolipídios; glicerolipídios; esfingolipídios; ácidos graxos. Estabelecidos segundo a configuração do grupo funcional, o peso molecular, a presença de ligações carbono-carbono e outros fatores. Esses grupos são ainda divididos em subclasses, conforme mostra a Figura 1⁴.

Esteróis são lipídios estruturais presentes na membrana da maioria das células eucarióticas. O colesterol é o principal esterol dos tecidos animais. Ele representa uma classe única de lipídios ligados a proteínas, sendo, com isso, também classificado como lipoproteína. Contendo quatro anéis de hidrocarbonetos em sua estrutura, as lipoproteínas são divididas em dois grupos: lipoproteína de alta densidade (colesterol-HDL) e lipoproteína de baixa densidade (colesterol-LDL). Ambos (LDL e HDL) são fundamentais para a integridade estrutural e funcional do cérebro, garantindo a saúde mental¹⁴. Devido a sua associação com as proteínas, promove a solubilidade e o fácil transporte dos ácidos graxos, triglicerídeos e colesterol no meio aquoso sanguíneo e nos líquidos corpóreos²⁶. Por isso, o colesterol é um constituinte vital da fisiologia durante a gestação, desenvolvimento inicial e na idade adulta dos mamíferos⁴.

Todos os esteróis no corpo, com exceção da vitamina D, são derivados diretamente do colesterol, via um metabolismo enzimático biossintético bem ajustado, que opera predominantemente em órgãos endócrinos específicos, como adrenais, ovários e testículos. Modificações futuras da estrutura dos esteroides, para muitas funções, podem ocorrer em diversos tecidos e órgãos, a exemplo da epiderme, do fígado, do cérebro e da próstata²⁷. Síntese, absorção e fluxo são regulados por várias interações proteína-lipídio e proteína-proteína, que influenciam suas propriedades físico-químicas e sua distribuição heterogênea nas membranas e no interior das células¹⁰.

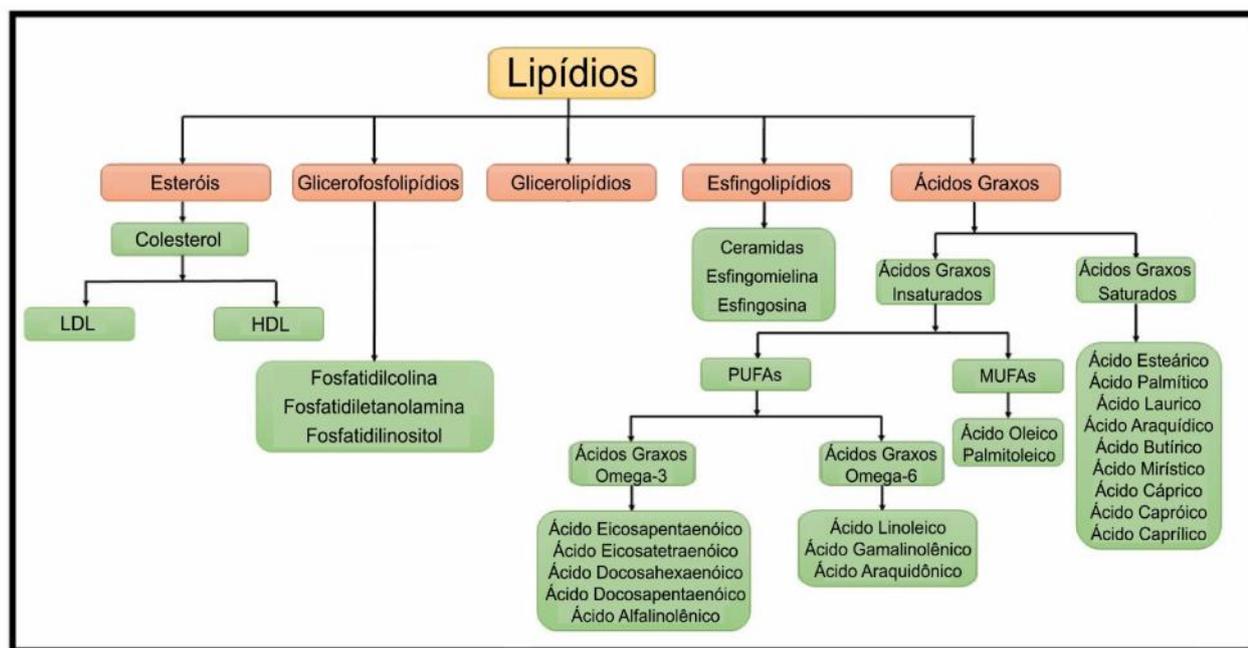


Figura 1. Classificação dos lipídios, conforme apresentado por Hussain *et al.* (2019)⁴, em cinco grupos principais, sendo: esteróis; glicerofosfolipídios; glicerolipídios; esfingolipídios; ácidos graxos. Essa classificação é estabelecida segundo a configuração do grupo funcional, peso molecular, presença de ligações carbono-carbono e outros fatores. Esses grupos são ainda divididos em subclasses, conforme didaticamente apresentados nessa figura.

Os glicerofosfolipídios são uma classe de lipídios baseada em glicerol, o principal componente de todas as membranas biológicas. São as moléculas proeminentes envolvidas na formação de membranas neuronais e outras, podendo, portanto, alterar sua eficácia funcional. Também são classificados em subclasses, incluindo fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina e fosfatidilinositol, envolvidas em várias atividades fisiológicas. Seu metabolismo alterado é capaz de desencadear muitas condições patológicas⁴.

Outra classe importante de lipídios, os glicerolipídios são sintetizados por meio de um conjunto de moléculas de glicerol: monoglicerídios; diglicerídios; triglicerídios. O primeiro passo no metabolismo da gordura é a hidrólise das ligações de ésteres de triglicerídios que, por sua vez, liberam ácidos graxos e glicerol dos tecidos adiposos, para disponibilizar energia e outras necessidades metabólicas. Dessa forma, os triglicerídios são a melhor forma de triésteres de ácidos graxos; três tipos diferentes de ácidos graxos esterificam cada um dos três grupos hidroxila do glicerol, servindo como armazenadores de energia⁴.

Os esfingolipídios, por sua vez, contêm bases esfingoides e um grupo de amino-álcoois alifáticos, que inclui esfingosina, fosfocolina e esfingomielina. São fundamentais para a manutenção homeostática das membranas do cérebro e das demais células, pois afetam o reconhecimento e a transmissão do sinal nervoso⁴.

Os ácidos graxos são um dos mais importantes, proeminentes e bem conhecidos grupos de lipídios. São divididos em subclasses, como ácidos graxos saturados e insaturados, de acordo com o número de ligações duplas entre os átomos de carbono que constituem a estrutura da molécula⁴. Dessas classes, os ácidos graxos insaturados incluem ácidos graxos monoinsaturados (MUFAs) e ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs). Dentre os ácidos graxos saturados é possível destacar o ácido esteárico (C18:0), ácido palmítico (C16:0), ácido mirístico (C14:0), entre outros²⁸. Eles atuam como moduladores-chave da atividade cerebral e interagem com muitas vias neuroquímicas⁴. São componentes vitais de uma dieta saudável, quando extraídos naturalmente ou processados minimamente²⁸.

O colesterol, esfingolipídios e glicerofosfolipídios são importantes componentes do cérebro, concentrados principalmente na mielina e membranas neuronais. Os ácidos graxos, particularmente os poli-insaturados ômega-3 (PUFA), estão envolvidos na sinaptogênese e neurogênese cerebral⁴.

Essa descrição resumida sobre as gorduras comprova sua importância para a homeostase e saúde humana. Atualmente, é possível testemunhar um grande avanço nas pesquisas e informações, com abordagens detalhadas e modernas sobre a estrutura, as funções e classes dos lipídios. Esses compostos ganharam um significado incomparável na pesquisa biológica, devido ao melhor entendimento de seus múltiplos efeitos biológicos na patologia, fisiologia e biologia celular⁴.

Gorduras saturadas e insaturadas

Enquanto as gorduras saturadas apresentam átomos de carbono ligados ao número máximo de moléculas de hidrogênio, ou seja, todos os carbonos estão quimicamente saturados, os átomos de carbono das

gorduras insaturadas não estão completamente ligados aos de hidrogênio, tornando-as monoinsaturadas e poli-insaturadas. Gorduras monoinsaturadas e poli-insaturadas apresentam, respectivamente, uma ou mais ligações duplas^{1,28}. Ácidos graxos específicos dentro dessas categorias tendem a conferir diferentes propriedades físicas e efeitos biológicos distintos²⁵.

O grau de saturação determina se a gordura é sólida ou líquida em temperatura ambiente. Quanto maior o número de ligações duplas na cadeia de carbono, maior será sua flexibilidade e fluidez, o que pode impactar na fisiologia dos ácidos graxos e na formação da bicamada lipídica das membranas celulares. Como não existem ligações duplas nas gorduras saturadas, as cadeias são retas, compactas e rígidas, unidas uma a outra, formando um sólido. As insaturadas, no entanto, são líquidas à temperatura ambiente, devido às suas ligações duplas, que impedem a sobreposição e união das cadeias de carbonos²⁸.

As ligações químicas saturadas possuem maior quantidade de energia covalente e, por essa razão, são mais estáveis ao aquecimento e às mudanças físico-químicas. Consequentemente, são menos suscetíveis a alterações oxidativas, gerando menor quantidade de radicais livres¹ e outros metabólitos eventualmente tóxicos.

Existe um grande equívoco nutricional, que classifica as gorduras de origem animal como saturadas e as de origem vegetal como insaturadas. Na realidade, todos os alimentos compostos por gorduras, sejam de origem vegetal ou animal, sem exceção, apresentam os três tipos: saturada; monoinsaturada; poli-insaturada^{8,9}.

Colesterol

Importante lipídio, presente nas membranas, o colesterol é o principal esteroide nos tecidos animais, apresentando característica anfipática, já que possui uma cabeça polar (o grupo hidroxila em C3) e uma estrutura hidrocarbonada apolar (o núcleo esteroide e a cadeia lateral hidrocarbonada no C17) tão longas quanto um ácido graxo de 16 carbonos em sua forma estendida^{29,30}. Moléculas anfipáticas [do grego: *amphi*, (ambos) + *pathos* (paixão)] ou anfifílicas são moléculas que apresentam características hidrofílicas (solúvel em meio aquoso: polares) e hidrofóbicas (insolúvel em água: apolares; porém, solúveis em lipídios e solventes orgânicos)³⁰. A Figura 2 apresenta a molécula de colesterol.

Importância endócrina das gorduras saturadas e do colesterol

O organismo humano depende das gorduras saturadas e do colesterol para funcionar corretamente²⁸. Para compreender essa necessidade é preciso analisar a dieta humana ancestral⁵, abordada anteriormente por Ribeiro & Olivo (2019)¹. Uma das provas, nesse sentido, é o leite materno, que concentra uma grande quantidade de colesterol quando comparado a qualquer outro alimento, além de conter 70% de gordura. Mais de 52% de suas calorias são encontradas sob a forma

de gordura saturada. O colesterol e a gordura saturada são necessários para o crescimento e desenvolvimento de bebês e crianças, especialmente do cérebro^{4,31}. Todas as células de mamíferos, portanto, requerem essas substâncias, imprescindíveis para a estrutura e funcionalidade das membranas celulares.

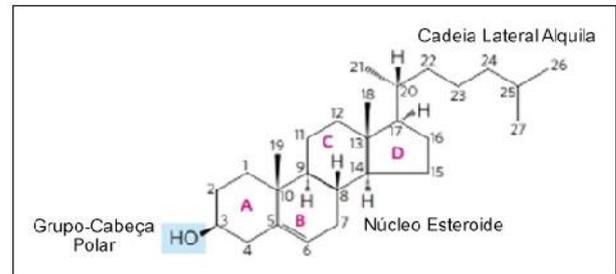


Figura 2. Molécula de colesterol, conforme proposto por Nelson e Cox (2019)³⁰. Em sua estrutura química, os anéis são denominados de A a D para simplificar a referência aos derivados do núcleo esteroide. O Grupo hidroxila do C-3 (sombreado em azul) constitui a cabeça polar. Para armazenar e transportar o esteroide, esse grupo hidroxila se condensa com um ácido graxo para formar um éster de esteroide.

Sua deficiência pode afetar negativamente a saúde do cérebro⁴, os níveis hormonais, aumentar o risco das doenças cardíacas, entre tanto outros fatores⁵.

Em indivíduos saudáveis, a quantidade de gordura corporal varia entre 12 e 23%, nos homens, e 24 e 34%, nas mulheres³². O cérebro é constituído por 60% de gordura (sob base seca)^{28,33}, sendo o órgão com o mais alto conteúdo lipídico, muito similar ao tecido adiposo⁴. Ele também concentra 23% do colesterol total do corpo, apesar de corresponder a somente 2% do peso corporal total. Isso comprova a importância da gordura para o sistema nervoso central^{4,34} e para a homeostase^{10,28,35,36}.

No entanto, existe uma forte crença relacionada ao colesterol, principalmente o LDL, considerado fator de risco de desenvolvimento aterosclerótico e, consequentemente, doenças cardiovasculares, incluindo ataques cardíacos e derrames. Popularmente, o colesterol conquistou uma imagem negativa, sendo rotulado como potencial inimigo da saúde pública¹⁰. Instituiu-se, com isso, um protocolo médico que associa altos níveis de colesterol sanguíneo a tratamento medicamentoso. Esse, porém, é um conceito errôneo³⁵. O colesterol, na realidade, é uma substância essencial para o perfeito funcionamento do organismo, presente em inúmeros processos vitais^{10,33}.

De acordo com Vos & Biron (2018)³⁷, a relativa letalidade dos derrames hemorrágicos está associada, de forma significativa, com baixos níveis de colesterol total (≤ 170 mg/dL). Esses autores encontraram índices de mortalidade mais altos nos pacientes com colesterol total abaixo de 160 mg/dL. O teor considerado limítrofe para o colesterol alto (219,1 mg/dL), por sua vez, se mostrou “desejável” contra a mortalidade precoce por derrames³⁷.

As moléculas de colesterol são indispensáveis na formação, estrutura, organização e no funcionamento

adequado das membranas plasmáticas¹⁰, conferindo fluidez e controle da permeabilidade³⁶, além de participarem da composição de lipoproteínas plasmáticas e vitaminas^{3,38}. Constituem a estrutura da mielina dos nervos e são essenciais para sua proteção e a condução dos impulsos nervosos, especialmente nas sinapses. São necessárias para a síntese dos ácidos biliares, que atuam na digestão das gorduras e facilitam sua absorção, assim como para a produção de muitos hormônios e substâncias cofatores, a exemplo dos hormônios sexuais (testosterona, estrogênio, progesterona), da desidroepiandrosterona (DHEA) e do cortisol³⁶. O cortisol é o hormônio da ação e reação (luta e defesa), fundamental para a execução de atividades rotineiras²⁷.

As vitaminas, micronutrientes vitais, não podem ser sintetizadas endogenamente pelo organismo, sendo obtidas, principalmente, por meio da dieta. São substâncias classificadas como solúveis em água (hidrossolúveis) ou em gordura (lipossolúveis). As vitaminas lipossolúveis, que precisam de gorduras para solubilidade e dispersão, correspondem às vitaminas A, D, E e K, que desempenham papéis integrais em diversos processos fisiológicos como visão, saúde óssea, função imunológica e coagulação. Vitaminas lipossolúveis são absorvidas em micelas recém-formadas no intestino delgado. Micelas, estruturadas de acordo com o princípio mostrado na Figura 3, são aglomerados lipídicos que contêm grupos hidrofóbicos internos e hidrofílicos externos. Esse processo depende da secreção de enzimas biliares e pancreáticas. Após a absorção nos enterócitos, as vitaminas lipossolúveis são embaladas em quilomícrons, secretados no sistema linfático antes de entrar na corrente sanguínea. Os quilomícrons são metabolizados pela lipoproteína lipase, que libera as vitaminas lipossolúveis nos tecidos para uso e armazenamento. Podendo ser armazenadas no tecido, as vitaminas lipossolúveis são retidas pelo organismo por um longo período em comparação às vitaminas hidrossolúveis. Os restos do quilomícron são recuperados pelo fígado e reciclados³⁹.

As gorduras saturadas também auxiliam a absorção de minerais (como o cálcio), a conversão do caroteno em vitamina A, a atividade antiviral (como o ácido caprílico), sendo um importante combustível para o cérebro, capaz de promover saciedade, além de modular a regulação genética e contribuir para a prevenção do câncer (como o ácido butírico)⁵. Mais do que necessário para a síntese desses hormônios, o colesterol colabora na reparação das células³⁵, agindo como antioxidante preventivo³⁶.

Devido à presença do colesterol nos processos biológicos, todas as células são capazes de produzi-lo sempre que necessário³⁵. Seus níveis intracelulares e extracelulares são fortemente regulados, fazendo com que as oscilações nesse sistema resultem em doenças²⁹. Tecidos endócrinos, especialmente os esteroideogênicos, portanto, contam com vários recursos que asseguram uma demanda adequada de colesterol³⁸. Sempre que houver desequilíbrio homeostático, o colesterol será

endogenamente produzido com a finalidade de socorrer e reparar as membranas e órgãos afetados ou doentes⁴⁰. Com capacidade inata para detectar sua própria necessidade de colesterol, as células contam com receptores LDL em suas superfícies, acionando a quantidade que precisam a partir do colesterol livre intracelular ou ajustando suas taxas de biossíntese e/ou absorção do LDL do soro sanguíneo³. Em humanos, apenas 30% do colesterol é proveniente dos alimentos. Os 70% restantes são sintetizados endogenamente⁴¹.

Erroneamente denominado “mau colesterol”, o LDL também participa do sistema imune, aderindo e inativando todos os tipos de microrganismos e seus metabólitos. Muitas pesquisas têm apontado as infecções como possível fator causal das doenças cardiovasculares, e nesse aspecto, o LDL tem função importante⁴². Segundo Malhotra (2017)⁴⁰, o verdadeiro assassino cardíaco é a aterosclerose e não a aterosclerose, provocada por processos inflamatórios crônicos que induzem a deposição de colesterol na parede das artérias e a consequente formação de placas ateroscleróticas. O colesterol, principalmente o LDL, está presente no endotélio vascular cronicamente inflamado não como um inimigo, mas com a finalidade de protegê-lo do problema detectado naquela área³⁶.

O LDL também é protetivo, inclusive contra as células cancerígenas, conforme vários artigos citados por Ravnskov *et al.* (2016)⁴³. Uma das razões é que muitos tipos de câncer são causados por viroses, sendo o LDL um protetor do organismo contra os vírus. Nove estudos de coorte, incluindo mais de 140 mil indivíduos acompanhados durante 10 a 30 anos, encontraram associação inversa entre o câncer e o teor de colesterol total. Coincidentemente, vários estudos realizados com pacientes com câncer revelaram que todos estavam em tratamento para redução do colesterol. Por outro lado, a mortalidade por câncer é significativamente menor em grupos de indivíduos com hipercolesterolemia familiar⁴³. A ingestão de alimentos ricos em colesterol, por sua vez, pode ser estratégica em paciente em tratamento da hepatite C⁴⁴.

Ganhadores do Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia, em 1985, relacionado ao seu trabalho sobre o metabolismo do colesterol, Michael Brown e Joseph Goldstein, em discurso, falaram sobre a extraordinária história dessa molécula:

*“Colesterol é a molécula mais bem condecorada na biologia. Treze Prêmios Nobel foram recebidos por cientistas que devotaram a maior parte de suas carreiras ao colesterol. Desde que foi isolado de um cálculo biliar em 1784, o colesterol tem exercido uma quase fascinação hipnótica por cientistas das mais diversas áreas da ciência e da medicina”*⁴⁵.

Associar o LDL a “colesterol ruim” é, portanto, uma hipótese simplista e inaceitável, promovida por razões que divergem dos reais interesses da saúde pública⁴⁶. Na realidade, o LDL nativo é de vital importância, não sendo de fato aterogênico⁴⁰. A

potencial causa da aterosclerose e da consequente doença cardíaca é atribuída ao LDL oxidado, que não apresenta nenhum tipo de relação com o LDL plasmático. O LDL oxidado está atrelado a uma deficiência do sistema antioxidante do organismo⁴⁶.

Defensor da tese que indica que o nível de colesterol de um indivíduo é aquele necessário para manter a boa saúde, o bioquímico Fred Kummerow^{47,48} faleceu em 2017, aos 103 anos de idade. Ao que tudo indica, sua dieta rica em gordura saturada e colesterol contribuiu para sua boa saúde e longevidade¹.

Diversos estudos empíricos encontraram correlação direta entre o baixo nível de colesterol sanguíneo com sintomas psiquiátricos ou desordens comportamentais, incluindo agressão e automutilação⁴⁹, suicídio²¹, impulsividade⁵⁰, depressão^{36,51}, disfunções cognitivas⁵² e síndromes do espectro do autismo^{34,41,53,54,55,56}, bem como, tendência à depressão e ao suicídio^{5,16,20,21,24,57,58,59,60,61}, conforme será apresentado e discutido adiante.

As gorduras saturadas e o colesterol são, portanto, essenciais para o funcionamento dos diversos processos metabólicos^{2,3,4}. Seus níveis não podem ser extremamente baixos no organismo^{8,9}, já que seu déficit pode afetar negativamente a saúde do cérebro⁴ e os níveis hormonais, além de aumentar o risco das doenças cardíacas, entre outras⁵.

Lipídios no cérebro

O colesterol e as gorduras também participam na formatação do cérebro, contribuindo com a qualidade da memória e das funções neurológicas⁴. De fato, o cérebro precisa ser suprido adequadamente de energia, a fim de manter suas atividades fisiológicas. A alta demanda energética é garantida, principalmente, pelos lipídios, juntamente aos seus reservatórios. O metabolismo lipídico também é importante para o bom desenvolvimento e a funcionalidade do cérebro, pois atua no desenvolvimento estrutural, condução de impulsos, isolamento, neurogênese, sinaptogênese, formação da bainha de mielina e como moléculas de sinalização. Com base nessas funções, os lipídios podem e devem ser considerados fundamentais para as atividades cerebrais⁴. O metabolismo comprometido ou alterado dos lipídios e seus intermediários é porta de entrada para doenças neurais e gliais²⁹, incluindo distúrbios neurodegenerativos, neurológicos e neuropsiquiátricos⁴.

Altos níveis de colesterol total e LDL são associados a melhores escores de memória em indivíduos idosos, com idade avançada⁶².

O mecanismo regulador do colesterol no cérebro difere do colesterol nos tecidos periféricos, sendo que a maioria do colesterol no sistema nervoso central (SNC) é sintetizada *in situ*, já que o transporte do colesterol periférico, mediado por lipoproteína, é bloqueado pela barreira hematoencefálica (BBB do inglês: *Blood-Brain Barrier*). Não surpreende que o cérebro tenha seus próprios mecanismos reguladores de colesterol, distintos daqueles da periferia²⁹.

O colesterol também modula o receptor de ocitocina e o acoplamento da proteína G do receptor da serotonina-1A⁶³, influenciando múltiplos mecanismos de sinalização, a exemplo dos receptores do ácido gama-aminobutírico e do glutamato, que são neurotransmissores inibitórios e excitatórios ligados ao estresse²². A falta dos neuroesteroides influencia a ocorrência de transtornos psiquiátricos, como alterações de humor e ansiedade²², depressão e tendência suicida^{11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,23,24}.

Estruturação das membranas celulares

As membranas plasmáticas são formadas por uma dupla camada de fosfolipídios, conforme mostra as Figuras 3 e 4. As moléculas de fosfolipídios, por sua vez, são constituídas por uma estrutura de glicerol (ou esfingosina), dois ácidos graxos e um grupo fosfato^{64,65,66}.

Os fosfolipídios são moléculas anfipáticas (ou anfifílicas). Isso significa que elas possuem uma parte hidrofílica ou polar (interagem com a água) e outra parte hidrofóbica ou apolar (não interagem com a água), formando, com isso, uma membrana celular de dupla camada, que separa os fluidos internos dos externos. A parte hidrofílica, ligada a um grupo fosfato, forma a cabeça voltada para fora da estrutura (Figuras 3 e 4), enquanto a parte hidrofóbica é composta por dois ácidos graxos, que, além de diferir em comprimento, apresentam, normalmente, entre 14 e 24 átomos de carbono. Esses dois ácidos graxos correspondem às duas caudas situadas no interior da bicamada. Geralmente, uma destas caudas conta com uma ou mais ligações insaturadas, sendo a outra cauda sempre saturada. Diferenças no número de carbonos, no comprimento e na saturação dessas caudas podem influenciar a capacidade de adaptação da membrana celular a um maior ou menor grau de fluidez e flexibilidade, relacionados à permeabilização e à passagem de solutos e outras moléculas^{64,65,67}.

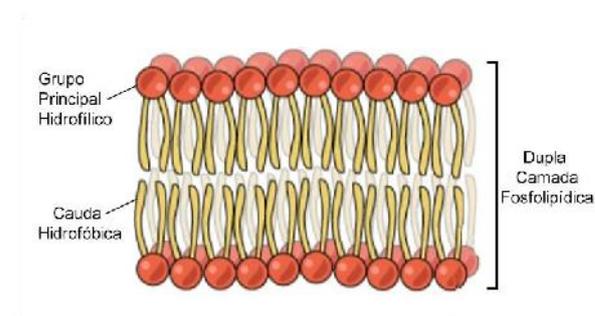


Figura 3. Representação da dupla camada fosfolipídica que constitui as membranas celulares, conforme Clark, *et al.* (2018)⁶⁵. A dupla camada é composta por aglomerados de grupos hidrofílicos externos e por caudas hidrofóbicas internas.

A estrutura hidrofílica se dissolve comumente na água, já que seus grupos eletrostáticos formam pontes de hidrogênio com moléculas de água e outras interações moleculares. As moléculas hidrofóbicas, por sua vez, são insolúveis na água, pois praticamente todos seus átomos não são carregados

eletrostaticamente (são apolares). Essas características químicas permitem a formação de micelas esféricas (com as caudas para dentro) ou folhas bimoleculares (ou bicamadas) com as caudas hidrofóbicas comprimidas entre os grupos de cabeças hidrofílicas⁶⁴, conforme mostra as Figuras 3⁶⁶ e 4⁶⁸.

A estrutura de bicamada das membranas plasmáticas também é conhecida como “modelo mosaico fluido”, pois, além de fosfolípidios, contém componentes, como colesterol, proteínas e poucos carboidratos, todos com importantes funções fisiológicas (Figura 4)⁶⁸. Essas substâncias permanecem emaranhadas dentro do complexo, formando uma matriz flexível que funciona como barreira seletiva à permeabilidade⁶⁷. Com seus grupos hidroxila posicionados bem próximos às cabeças polares dos fosfolípidios, as moléculas de colesterol tornam a bicamada lipídica menos deformável, fortalecendo as propriedades de barreira à permeabilidade⁶⁴.

As proteínas flutuam na bicamada lipídica, permitindo a passagem de substâncias e controlando os processos que ocorrem nas membranas⁶⁷. Presentes somente na superfície externa da membrana plasmática, os carboidratos são ligados a proteínas e lípidios, formando, respectivamente, as glicoproteínas e os glicolípídios⁶⁶, que atuam como marcadores de identidade celular e promovem distinção celular⁶⁷. As proporções de proteínas, lipídios e carboidratos variam de acordo com o tipo de célula. Especificamente na célula humana, as proteínas são responsáveis por cerca de 50% da composição em massa, os lipídios (saturados e insaturados) representam 40% e os carboidratos 10%, aproximadamente. No entanto, a concentração de proteínas e lipídios varia nas diferentes membranas celulares. A mielina, que isola os axônios dos nervos periféricos, por exemplo, contém 76% de lipídios e 18% de proteína. A membrana interna das mitocôndrias, por sua vez, conta com 76% de proteína e 24% de lipídios, enquanto a membrana plasmática dos glóbulos vermelhos humanos é 30% lipídica⁶⁶.

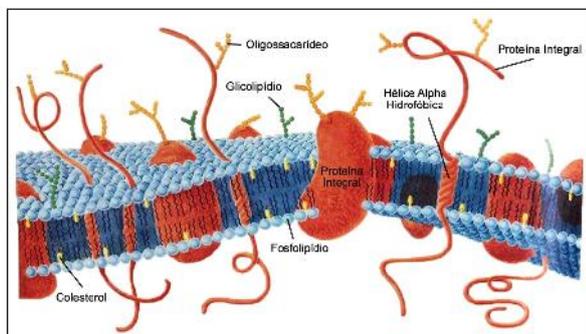


Figura 4. Modelo didático da estrutura de bicamada das membranas plasmáticas, também conhecida como “modelo mosaico fluido”, conforme Voet e Voet (1995)⁶⁸. Além de fosfolípidios, essa estrutura contém componentes como o colesterol, as proteínas e poucos carboidratos, todos com importantes funções fisiológicas. De acordo com Clark *et al.* (2018)⁶⁵, o baixo nível de colesterol nessas membranas provoca aumento de fluidez e causa perda de sua

estabilidade.

Devido à sua propriedade anfipática, o colesterol atua como um dos principais reguladores da organização lipídica nas membranas, mantendo sua integridade e fluidez²⁹. Todas essas composições e características permitem maior ou menor fluidez e permeabilidade, essenciais para as diversas funções celulares⁶⁴. Os componentes lipídicos das membranas biológicas, portanto, desempenham papéis críticos no tráfego da membrana e na transdução de sinal²⁹, mecanismo em que as células utilizam mensageiros secundários para se comunicar, coordenando diferentes atividades nos tecidos e órgãos^{27,30}.

Hormônios esteroides

Diretamente associado ao funcionamento do sistema endócrino, o metabolismo do colesterol é precursor da enzima citocromo P450, que inicia a síntese de hormônios esteroides. Todos os hormônios esteroides são metabolicamente sintetizados a partir do colesterol, com exceção da vitamina D. O ponto de ramificação no metabolismo é o 7-deidrocolesterol (7DHC), presente na vitamina D e no colesterol (Figura 5)³⁶.

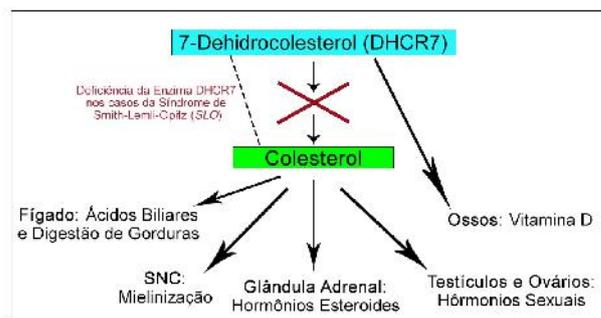


Figura 5. Algumas importantes funções metabólicas da enzima 7-Deidrocolesterol (DHCR7), precursora do colesterol, são: estruturação do SNC; síntese de ácidos biliares; hormônios esteroides, sexuais e da vitamina D. A deficiência da DHCR7 diminui a síntese de colesterol endógeno, comprometendo diversas ações metabólicas dentre as quais, a síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO), que é um dos típicos transtornos do espectro do autismo (TEA). Adaptado a partir de Aneja e Tierney (2008)⁶⁵.

Moléculas lipofílicas complexas, sintetizadas a partir do colesterol, os esteroides formam os hormônios reguladores endócrinos sistêmicos que participam de vários processos fisiológicos, a exemplo do cortisol, da aldosterona, do estradiol e da testosterona. A síntese desses hormônios, a partir do colesterol, ocorre em células endócrinas especializadas, encontradas nas glândulas adrenais, ovários e testículos, sendo liberados na corrente sanguínea sempre que necessário. Eles agem no desenvolvimento do feto, com importante papel na formação dos sistemas respiratório, cardiovascular e nervoso, e desempenham um papel-chave na estrutura, comunicação, mediação e regulação de diversas funções e processos que ocorrem no interior e entre as células e também nos tecidos²⁷.

Durante a formação dos hormônios esteroides, o

colesterol, a princípio, é convertido em pregnenolona pela enzima citocromo P450. Esse é o ponto-chave regulatório para a síntese da maioria dos hormônios esteroides endógenos. A fisiologia desses hormônios é encontrada na Tabela 1, incluindo os esteroides adrenais (cortisol e aldosterona), os andrógenos adrenais [DHEA (desidroepiandrosterona) e DHEA-sulfato (DHEAS)] e os esteroides reprodutivos, (estradiol, testosterona, di-hidrotestosterona).

Os esteroides da fisiologia sexual são o estradiol (feminino, sintetizado no ovário), a testosterona e o di-hidrotestosterona, predominantemente masculinos, sintetizados nos testículos²⁷. Atualmente, a espectrometria de massa é a técnica mais usada para detectar anormalidades dos esteroides, podendo indicar a presença de doenças²⁷.

Tabela 1. Lista dos hormônios esteroides endógenos fisiológicos importantes, com suas funções e respectivos receptores. Fonte: Cole *et al.* (2019)²⁷.

| HORMÔNIO ESTEROIDE | CÉLULA RECEPTORA | FUNÇÕES NO DESENVOLVIMENTO/CLÍNICA |
|------------------------------------|--------------------------|---|
| Cortisol/ Corticosterona | GR MR | Desenvolv. órgãos fetais; metabolismo; anulação; ações imunes |
| Aldosterona | MR | Função renal pós-natal; homeostase; controle da pressão sanguínea |
| Estradiol | ERα e ERβ | Fertilidade; reprodução feminino |
| Testosterona/ Di-hidrotestosterona | Receptor de andrógeno | Fertilidade; reprodução masculina |
| Progesterona | Receptor de progesterona | Manutenção da gravidez |
| DHEA/ DHEA-S | Receptor de andrógeno | Precursores do andrógeno adrenal |

Os principais hormônios esteroides são: cortisol, corticosterona, aldosterona, estradiol, testosterona, di-hidrotestosterona, progesterona, DHEA, DHEA-S. Seus respectivos ácidos nucleicos são: DNA e RNA. Os receptores são: GR, MR, ERα, ERβ, RAR, RXR, RXRα, RXRβ, RXRγ, RXRδ, RXRε, RXRζ, RXRη, RXRθ, RXRι, RXRκ, RXRλ, RXRμ, RXRν, RXRξ, RXRο, RXRπ, RXRρ, RXRσ, RXRτ, RXRυ, RXRφ, RXRχ, RXRψ, RXRω, RXRΩ, RXRΩ1, RXRΩ2, RXRΩ3, RXRΩ4, RXRΩ5, RXRΩ6, RXRΩ7, RXRΩ8, RXRΩ9, RXRΩ10, RXRΩ11, RXRΩ12, RXRΩ13, RXRΩ14, RXRΩ15, RXRΩ16, RXRΩ17, RXRΩ18, RXRΩ19, RXRΩ20, RXRΩ21, RXRΩ22, RXRΩ23, RXRΩ24, RXRΩ25, RXRΩ26, RXRΩ27, RXRΩ28, RXRΩ29, RXRΩ30, RXRΩ31, RXRΩ32, RXRΩ33, RXRΩ34, RXRΩ35, RXRΩ36, RXRΩ37, RXRΩ38, RXRΩ39, RXRΩ40, RXRΩ41, RXRΩ42, RXRΩ43, RXRΩ44, RXRΩ45, RXRΩ46, RXRΩ47, RXRΩ48, RXRΩ49, RXRΩ50, RXRΩ51, RXRΩ52, RXRΩ53, RXRΩ54, RXRΩ55, RXRΩ56, RXRΩ57, RXRΩ58, RXRΩ59, RXRΩ60, RXRΩ61, RXRΩ62, RXRΩ63, RXRΩ64, RXRΩ65, RXRΩ66, RXRΩ67, RXRΩ68, RXRΩ69, RXRΩ70, RXRΩ71, RXRΩ72, RXRΩ73, RXRΩ74, RXRΩ75, RXRΩ76, RXRΩ77, RXRΩ78, RXRΩ79, RXRΩ80, RXRΩ81, RXRΩ82, RXRΩ83, RXRΩ84, RXRΩ85, RXRΩ86, RXRΩ87, RXRΩ88, RXRΩ89, RXRΩ90, RXRΩ91, RXRΩ92, RXRΩ93, RXRΩ94, RXRΩ95, RXRΩ96, RXRΩ97, RXRΩ98, RXRΩ99, RXRΩ100.

Vitamina D

Envolvida em vários processos fisiológicos do organismo, incluindo o metabolismo ósseo e do cálcio, o crescimento e a diferenciação celular, a imunidade e a função cardiovascular, a vitamina D é um secosteroide (pró-hormônio), sintetizado a partir do 7-desidrocolesterol, um metabólito intermediário em síntese de colesterol, ou obtido em alguns alimentos^{69,70,71}.

A reação fotoquímica do 7-deidrocolesterol, induzida pela radiação ultravioleta na pele exposta à luz solar, produz o secosteroide vitamina D3 (colecalfiferol). A vitamina D3 é hidroxilada na posição 25 da hepática vitamina D3-hidroxilase, esteroide 27-hidroxilase (CYP27A1) e vitamina D 25-hidroxilase (CYP2R1), para resultar em 25-hidroxivitamina D3 (25-hidroxicolecalciferol), a principal forma de vitamina D na circulação sanguínea. A 25-hidroxivitamina D3 é adicionalmente hidroxilada na posição 1α pela 25-hidroxivitamina D 1 -hidroxilase (CYP27B1). Esta reação, realizada nos rins, é regulada para a produção do metabólito ativo 1,25-di-hidroxivitamina D3 (1,25(OH)2D3; 1,25-di-hidroxicolecalciferol ou calcitriol). Tanto a vitamina D2 (ergocalciferol), obtida em alimentos de origem vegetal, quanto a vitamina D3 passam pelo mesmo processo de ativação, que envolve 25-hidroxilase no fígado e, posteriormente, 1 -hidroxilase nos rins, sendo convertidas nos metabólitos ativos, 1,25 (OH) 2D2 e 1,25 (OH) 2D3^{71,72}.

Essas moléculas se ligam ao receptor nuclear de vitamina D (VDR), altamente expresso nos órgãos-alvo da homeostase do cálcio, como intestino, ossos, rins e

glândulas paratireoides. Dados epidemiológicos e estudos realizados com camundongos VDR-null evidenciam o papel de vitamina D na prevenção de câncer, infecção e doença cardiovascular, além de distúrbios de cálcio e nos ossos. Diretamente ou indiretamente, a 1,25(OH)2D regula mais de 200 genes, incluindo os envolvidos na produção de renina nos rins, de insulina no pâncreas, de catelicidina em macrófagos, além da liberação de citocinas de linfócitos e da produção e crescimento e proliferação de células vascular e muscular lisas^{69,70,73,74,75,76}. Essencial para a manutenção saudável dos ossos e homeostase do cálcio, a vitamina D também exerce efeitos antimicrobianos e anti-inflamatórios no organismo, capazes de suprimir as citocinas pró-inflamatórias⁷⁶.

Taxa de colesterol na gestação

A maioria das mulheres grávidas apresenta níveis de colesterol total elevado, acima de 200 mg/dL^{77,78}. A hipercolesterolemia, no entanto, não deve ser tratada durante a gravidez, já que não existem parâmetros normais para essa condição⁷⁹. Segundo Troisi *et al.* (2002)⁸⁰, gestantes com baixo nível de colesterol revelam maior probabilidade de enfrentar episódios de ansiedade, raiva, hostilidade e depressão⁸⁰. A situação pode agravar, de acordo com Azorin *et al.* (2012)⁸¹, a ponto de ocorrer infanticídio ou suicídio⁸¹. Essas possibilidades foram registradas por Pillai *et al.* (2018)⁸² que, em estudo, observou que bebês gerados por mães com baixo nível de colesterol plasmático podem apresentar deficiências cognitivas e comportamentais⁸².

A relação entre os níveis de colesterol e a saúde mental pós-parto não é estatisticamente linear^{83,84}. Em estudo, Troisi & Nanni (2018)⁷⁸ concluíram que mulheres no puerpério, com níveis mais baixos de colesterol sanguíneo, demonstram maior risco de ansiedade, depressão, fadiga e distúrbios de humor. Aferir o colesterol no periparto, portanto, pode ser necessário, já que permite identificar o potencial risco de manifestação de distúrbios de comportamento. Ressaltando que altos níveis de colesterol em gestantes é uma condição fisiológica protetiva, que visa garantir o bem-estar psicológico da mulher. Esse fenômeno, porém, não deve ser comparado a uma condição considerada anormal nas não-gestantes⁷⁸.

Hormônios esteroides no desenvolvimento fetal

Segundo Cole *et al.* (2019)²⁷, vários trabalhos recentes avaliam a ação fisiológica dos hormônios esteroides durante o desenvolvimento fetal em modelos de animais, mostrando a importância dos andrógenos, do estradiol e do DHEA. Presume-se que ainda existam muitas funções desconhecidas dessas substâncias nesse período. Recentemente, foi demonstrado que esteroides andrógenos DHEA e DHEAS são neuroativos que atuam no desenvolvimento do cérebro fetal. Enquanto seus níveis são relativamente altos no final da gestação,

o mesmo não ocorre no período pós-parto²⁷.

Se o papel específico do DHEA durante o desenvolvimento fetal permanece desconhecido, sua deficiência hoje é vinculada ao surgimento de distúrbios mentais, como demência precoce e esquizofrenia. A suplementação de DHEA melhora os sintomas da esquizofrenia, indicando sua função neuroprotetora no neonato²⁷. Para direcionar a maturação apropriada de diversos órgãos no feto, o cortisol endógeno surge ao final da gestação. Especificamente no pulmão, os esteroides promovem o refinamento do tecido mesenquimal, facilitando a troca gasosa. O cortisol também regula genes-alvo em células individuais, que alteram coletivamente as vias metabólicas, as taxas de proliferação e a arquitetura celular, além de mediar o sistema de resposta ao estresse, desempenhando as funções necessárias em diferentes fases da vida humana²⁷.

Desenvolvimento infantil

É evidente que os alimentos ricos em gorduras naturais são importantes para o desempenho de diversos processos metabólicos^{2,3,4,85}. Esse fato é comprovado pela composição do alimento mais saudável, o leite materno, que é composto por 45% a 55% de gordura⁸⁶, sendo mais de 50% de gordura saturada em suas calorias. Apresenta, ainda, alta concentração de colesterol³¹, e é a principal fonte de energia para o desenvolvimento infantil. Fornece, também, à criança ácidos graxos essenciais, vitaminas lipossolúveis A, D, E e K e ácidos graxos poli-insaturados ômega 6 e ômega 3⁸⁶.

A amamentação garante uma alimentação saudável ao bebê. Também auxilia no desenvolvimento da palatabilidade e percepção do sabor, assim como da motilidade e fisiologia gastrointestinal. Após absorção, os lipídios ingeridos pelo recém-nascido impactam no metabolismo das lipoproteínas e outras moléculas de sinalização, afetando as funções cardiovasculares, imunológicas e do sistema nervoso⁸⁶.

A média de ingestão diária de energia das gorduras do leite pelos bebês é de aproximadamente 60 kcal/kg de peso corpóreo, muito maior do que a dos adultos, que corresponde a cerca de 10 kcal/kg de peso. Durante os seis primeiros meses de lactação, o estoque de gordura no corpo aumenta de 350 a 450 gramas (no nascimento) para entre 2.000 e 2.350 gramas. Cerca de 18 mil kcal é depositada sob a forma de gordura neste período⁸⁶.

A quantidade de macronutrientes presentes no leite materno é bem variável durante o período de amamentação. O teor de gordura, por exemplo, oscila entre 1,5 e 9%, seguido pela proteína com 0,7 a 1,2%. Por outro lado, a quantidade de carboidratos (lactose) é regulada pelas glândulas mamárias. A composição da gordura do leite materno de uma mulher europeia, por exemplo, corresponde a 45 a 59% de ácidos graxos monoinsaturados, seguidos por 35 a 40% de saturados e aproximadamente 15% de poli-insaturados (PUFA)⁸⁶. O ácido graxo palmítico (C16:0) é o principal

componente dos saturados, com 25% do total⁸⁷, apresentando melhor absorção⁸⁶.

O leite materno contém de 90 a 150 mg/l de colesterol⁸⁶. Sua ingestão varia entre 10,5 e 13,8 mg/kg de peso, durante os três primeiros meses de vida. De fato, é importante considerar esse alimento uma importante fonte de gordura saturada para os lactantes. As células das glândulas mamárias sintetizam os ácidos graxos por meio da dieta, do tecido adiposo e da síntese “*de novo*”⁸⁷. O colesterol, por sua vez, é elemento-chave na estrutura das membranas celulares, na composição da bainha de mielina e na condutividade cerebral na fase de desenvolvimento embrionário, fetal e do cérebro. Também é relevante na síntese de ácidos biliares, lipoproteínas, vitamina D, hormônios esteroides neuroativos sintetizados no sistema nervoso central (SNC) e sexuais, entre outros^{34,63,86}.

Segundo Shamir *et al.* (2003)⁸⁸, a alta concentração de colesterol no leite materno, no entanto, seria a provável razão para níveis mais altos de colesterol total e LDL observados em bebês⁸⁸. Uma constatação, de fato, ultrapassada, com base em estudos mais recentes que relacionam o aumento do colesterol total e do LDL a um desequilíbrio hormonal e não, necessariamente, em decorrência de sua ingestão⁶. Estudos realizados em animais apresentam resultados conflitantes⁸⁷, enquanto a pesquisa de coorte de Martin *et al.* (2005)⁸⁹, com 4.999 participantes de 1.343 famílias da Inglaterra e da Escócia, sugere que a amamentação é capaz de reduzir o risco de aterosclerose na fase adulta⁸⁸. Discrepâncias entre estudos não permitem observar os resultados promovidos pela amamentação na saúde cardiovascular⁸⁷.

Aprendizado e memória

Conforme já mencionado, tanto as gorduras saudáveis como o colesterol são necessários para o desenvolvimento de bebês e crianças, principalmente do cérebro^{4,31,63}. Presente no SNC, o colesterol é essencial para o desempenho das funções cerebrais normais, incluindo plasticidade, sinalização sináptica, aprendizado e memória. Por isso, não é difícil encontrar uma grande quantidade de dados que comprovam o envolvimento do colesterol no processo de aprendizagem e memória^{29,90}. Distúrbios e desregulação dos níveis, da síntese ou do metabolismo do colesterol são capazes de promover várias consequências significativas associadas às doenças degenerativas que afetam, principalmente, a memória^{29,90}. West *et al.* (2008)⁶², por exemplo, observaram que altos níveis de colesterol total e o LDL estão associados a melhores escores de memória em indivíduos idosos, de idade avançada⁶². Colesterol é tão importante para a função cerebral que é gerado separadamente do colesterol metabolizado pelo corpo. Esse processo é assegurado pela barreira hematoencefálica (BBB). Resultados de vários estudos afirmam que os níveis sistêmicos de colesterol não influenciam o colesterol no SNC^{29,90}.

Doença de Alzheimer

Forma comum de demência, a doença de Alzheimer se caracteriza pela deposição de placas de - amiloide e emaranhados neurofibrilares no cérebro. Sua patogênese completa, porém, é ainda desconhecida, exigindo estudos mais aprofundados sobre os fenômenos neuro-inflamatórios⁹¹. O genótipo alelo da apolipoproteína E4 (APOE4) e o alto nível de colesterol total têm sido associados ao risco aumentado de demência, especificamente do Alzheimer, mesmo sem o total esclarecimento da interação entre esses fatores. Níveis altos de colesterol total e LDL, no entanto, são relacionados a melhores escores de memória, em indivíduos idosos, de idade avançada, não portadores de APOE4⁽⁶²⁾, enquanto altos níveis de colesterol alto em pessoas com mais de 79 anos foi associado a menor risco de demência⁹².

Segundo a médica pediatra norte-americana, Dra. Mary T. Newport, em seu livro *Alzheimers's Disease: What if there was a cure? ...* (Doença de Alzheimer: E se houvesse uma cura?...)⁹³ é possível melhorar substancialmente o quadro sintomatológico da doença com a ingestão frequente de óleo de coco. A Dra. Newport relata uma história pessoal, após seu marido apresentar graves sinais da doença. Durante sua busca para evitar a progressão e reverter a doença, ela encontrou trabalhos científicos que mostram que ácidos graxos de cadeia média, denominados por ela como *molecules of hope* (moléculas da esperança), agem como combustível alternativo no cérebro em pacientes com Alzheimer. Com base nessa informação, ela passou a incluir regularmente o óleo de coco na dieta do seu marido, obtendo, com isso, resultados e benefícios impressionantes, como melhora da memória, retorno da personalidade, retomada das atividades e das interações sociais, além do alívio de sintomas físicos⁹³.

Outros livros sobre o tema também registram esse benefício. Em *The Alzheimers's Antidote... (O Antídoto do Alzheimer...)*⁹⁴, a nutricionista Amy Berger destaca que a doença é decorrente da falta de combustível saudável no cérebro. Essa condição acarreta a atrofia e morte dos neurônios, levando à manifestação dos sintomas clássicos, como perda da memória e alterações comportamentais. Sua obra revela que uma dieta baixa em carboidratos e rica em gorduras boas é a única maneira eficaz de tratar o Alzheimer⁹⁴. O livro *The Coconut Ketogenic Diet (A Dieta Cetogênica do Coco)*⁹⁵, do médico-nutricionista norte-americano Dr. Bruce Fife, recomenda a ingestão do óleo de coco, produto rico em gordura saturada, para auxiliar na perda de peso e na manutenção da saúde⁹⁵. O óleo de coco contém, pelo menos, 86% de gordura saturada, conforme discutimos previamente¹, corroborando a assertiva de que esse tipo de gordura está longe de ser maléfica, como tem sido propagado.

Transtornos do espectro do autismo (TEA)

O transtorno do espectro do autismo (TEA) corresponde a transtornos psiquiátricos do desenvolvimento, caracterizados por déficits na

comunicação e interação social, interesses restritos e comportamentos repetitivos, que aparecem, geralmente, nos dois primeiros anos de vida⁹⁶, acometendo mais meninos do que meninas³⁶. É caracterizado, no início da vida, pela falta de interação e de apego aos familiares e aos próprios pais. O autista manifesta um interesse maior a objetos, demonstrando mais satisfação quando interagem sozinhos do que em grupo⁹⁶. As dificuldades sociais são consideradas os sintomas primários dos TEA³⁶. Existe ainda uma gama de transtornos relacionados ao autismo, a exemplo da síndrome Smith-Lemli-Opitz (SLO), síndrome do X-frágil, doença de Alzheimer, entre outros³⁴.

Importantes pesquisas indicam que defeitos no metabolismo do colesterol podem ser a resposta para alguns casos de autismo³⁶. Níveis baixos de colesterol estariam relacionados a baixos níveis de estrogênio e cortisol, podendo ser responsáveis pelo aparecimento do autismo em algumas crianças. Especula-se, inclusive, que o fato de acometer principalmente os meninos reside em alguma relação entre o cérebro masculino e a testosterona. Essa hipótese é fortalecida por estudos que indicam que um número significativo de crianças com autismo apresentavam níveis baixos de colesterol plasmático³⁶, resultado dos defeitos da síntese dos hormônios esteroides⁹⁷.

De fato, o déficit de colesterol pode comprometer os mecanismos biológicos e, assim, contribuir para o TEA⁶³. De acordo com Lai *et al.* (2019)⁹⁸, as síndromes SLO e X-frágil têm relação direta ou indireta com a deficiência endógena de colesterol⁹⁸, que é precursor dos hormônios esteroides, como o cortisol, testosterona, estrógenos e progesterona, além de ter relação metabólica com a vitamina D³⁶.

O colesterol também demonstra afinidade com os receptores da ocitocina, que, quando ausente em ratos experimentais machos, causa deficiências no reconhecimento social, obesidade e falta de controle da temperatura corporal. Teoricamente, a suplementação de colesterol pode aumentar a sensibilidade dos receptores da ocitocina e assim provocar efeitos positivos nas interações sociais. Alguns estudos clínicos com a administração intranasal de ocitocina em pacientes autistas indicaram melhora na cognição social³⁶.

A insuficiência de vitamina D também é um fator para o autismo. Níveis adequados podem ser necessários para a produção de serotonina, a partir do aminoácido essencial triptofano, no cérebro. A serotonina participa na formação estrutural e das conexões neurotransmissoras no SNC. Sua deficiência afeta os comportamentos sociais³⁶.

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO)

Anormalidades metabólicas relacionadas com o distúrbio do metabolismo do colesterol e seu déficit, causando perturbações nos mecanismos biológicos, resultam na síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO)^{63,99}. Normalmente, os pacientes acometidos apresentam habilidades sociais e de linguagem comprometidas,

além de comportamentos estereotipados e repetitivos³⁶.

Trata-se de uma síndrome autossômica recessiva, provocada por mutações do gene da enzima 7-dehidrocolesterol redutase (7-DHCR). Essa deficiência genética faz com que os acometidos não produzam colesterol endógeno⁹⁹, conforme consta na Figura 5.

Em pacientes com SLO foram identificadas anormalidades no sistema nervoso central associadas à hipocolesterolemia⁴¹. O desequilíbrio da biossíntese do colesterol nesses indivíduos causou prejuízo à mielinização, diferenciação dos dendritos, síntese dos hormônios esteroides, assim como no funcionamento dos receptores dos neurotransmissores. Acredita-se que o comprometimento desses processos esteja fortemente associado aos sintomas do autismo, uma hipótese fortalecida pelo número significativo de crianças autistas com baixos níveis de colesterol plasmático³⁶, resultado dos defeitos da síntese dos hormônios esteroides⁹⁷.

A SLO é rara, pois, geralmente, o feto portador não se desenvolve, ocorrendo aborto espontâneo¹⁰⁰. Quanto menor o nível de colesterol no plasma, mais severas e graves serão as anormalidades, como malformações do coração, cérebro, pulmões e genitais⁶³, com pouca expectativa de vida do portador⁹⁹. Associada com o risco de perda do feto durante a gravidez e é responsável por grande taxa de mortalidade fetal¹⁰⁰. Quando um bebê nasce torna-se altamente suscetível a várias doenças e deficiências, incluindo autismo, retardo intelectual, comportamento do tipo *borderline*, má-formação física nas mãos, pés ou em órgãos internos, atraso no crescimento, problemas visuais e digestivos, suscetibilidades a infecções, entre outras^{63,100}. A SLO está se tornando cada vez mais reconhecida como um modelo clinicamente útil para a compreensão dos mecanismos genéticos subjacentes ao autismo³⁶.

Segundo Benachhou *et al.* (2019)⁵⁶, pacientes autistas apresentam níveis quatro vezes menor de colesterol plasmático em comparação à população geral saudável. Também existe uma correlação direta entre o grau de hipocolesterolemia e a gravidade da incapacidade intelectual e dos transtornos de ansiedade e humor⁵⁶, assim como o risco de suicídio¹⁰¹.

Considera-se que os possíveis mecanismos desencadeados pelos baixos níveis de colesterol na ansiedade e no humor tenham relação com a atividade do sistema serotoninérgico (5HT) reduzida, causada por problemas genéticos ou má nutrição. Sendo assim, o colesterol total pode ser um sinalizador eficaz para o risco de ocorrência do autismo e de desabilidade intelectual. Por esse motivo, a administração de inibidores da anti-PCSK9 (estatinas) para diminuir o LDL na população pediátrica precisa, por segurança, ser ponderada⁵⁶.

Casos de SLO, por sua vez, podem ser tratados com a suplementação de colesterol, que contribui na redução de comportamentos autistas, infecções e sintomas de irritabilidade e hiperatividade, com melhorias no crescimento físico, no sono e nas

interações sociais⁶³. A suplementação de colesterol tem efeito positivo principalmente antes dos cinco anos de idade. Os benefícios gerados pelo aumento do colesterol ou da 7-DHCR plasmáticos são observados depois de poucos dias de tratamento, representados por mudanças comportamentais³⁶. A redução de episódios de agressividade, autolesão e tricotilomania (compulsão por arrancar cabelos) é outro resultado positivo da suplementação, assim como o aumento da sensibilidade do receptor de ocitocina, que, no paciente autista, promove melhora nas interações sociais⁶³.

As membranas de mielina concentram grande quantidade de colesterol. Os distúrbios que interferem na síntese de esterol e do colesterol causam hipomielinização¹⁰². Especificamente no paciente autista foram identificadas anormalidades na integridade da substância branca e na conectividade funcional⁵³, reforçando a hipótese de interdependência entre o metabolismo dos lipídios, dos esteróis e do autismo.

X-frágil

Outras alterações no metabolismo do colesterol, relacionadas às características típicas do TEA, têm sido tema de um número crescente de estudos, a exemplo da fenilcetonúria e da esclerose tuberosa, relacionadas à síndrome do X-frágil³⁶.

Essa síndrome é responsável pela maioria das causas de retardo mental, com características físicas levemente dismórficas, como orelhas grandes, face longa e macrocefalia em uma parcela de portadores, assim como macro-orquídea (aumento anormal do volume dos testículos) em homens adultos e distúrbios comportamentais na maioria, correspondentes a diferentes graus de distração, hiperatividade e sintomas do autismo, como ansiedade, aversão ao olhar e, em alguns casos, irritabilidade e agressão. Vários problemas de saúde têm sido relatados, com frequência, em crianças diagnosticadas com X-frágil, incluindo convulsões, otite frequente, estrabismo, refluxo gastroesofágico e fezes moles. Diferentes estudos sugerem que os níveis plasmáticos de colesterol total, HDL e LDL são baixos nesses pacientes, independentemente da faixa etária⁵⁴.

Falta de luz solar e autismo

Sabe-se o quanto a exposição à luz solar impacta positivamente na síntese da vitamina D, fortalecendo a potencial associação entre seu déficit e o TEA, conforme relatado em vários estudos observacionais realizados na América do Norte e no norte da Europa, que revelam maiores taxas de autismo em crianças com tons de pele mais escuros. Peles mais escuras precisam de mais tempo de exposição ao UV, quando comparado com os indivíduos com peles mais claras, para a obtenção do mesmo efeito. Como os indivíduos que vivem em áreas mais próximas aos polos recebem menor incidência desses raios, os de pele escura acabam apresentando maior déficit de vitamina D, exigindo que esses indivíduos se exponham por mais

tempo aos raios solares³⁶.

Nos locais de latitudes mais altas foi observada uma maior prevalência de autismo em filhos de mães imigrantes, especialmente das que migraram da África Oriental para o norte da Europa³⁶. Um estudo ecológico, realizado nos Estados Unidos por Grant e Cannell (2013)¹⁰³, reforça a associação estabelecida entre a falta da exposição ao sol e os maiores índices de autismo¹⁰³.

De acordo com Gillberg *et al.* (2017)³⁶, resultados de diversas pesquisas indicam que esses pacientes de peles escuras apresentam níveis maiores de cortisol salivar e urinário, em diferentes momentos do dia, em comparação aos do grupo controle. Também foi observada uma associação significativa entre os níveis de cortisol salivar e o comprometimento na interação social e linguagem verbal³⁶.

Alguns autores também sugerem que, quando insuficiente, a vitamina pode induzir esse transtorno, defendendo a suplementação oral para a redução desse risco. A suplementação com vitamina D deve ser administrada durante a gravidez e nos primeiros meses de vida da criança³⁶.

Baixo nível lipídico, depressão e tendência suicida

Transtorno mental comum, a depressão atinge mais de 300 milhões de pessoas, aproximadamente 1/4 da população mundial, com diferentes graus de intensidade (moderada à grave). É a principal causa de incapacitação social, comprometendo o desempenho no trabalho, escola e na família¹⁰⁴. O suicídio decorrente da depressão é uma questão de saúde pública importante e preocupante, sendo uma das principais causas de mortes no mundo²¹, que acomete mais de 800 mil pessoas/ano, principalmente jovens com idade entre 15 e 29 anos de idade¹⁰⁴. Casos mais graves e severos de depressão são acompanhados de alto risco de suicídio⁶¹.

Vários estudos e investigações epidemiológicas têm apresentado resultados que associam o baixo teor lipídico no soro (colesterol total, HDL, LDL e triglicérides) com maior tendência à depressão⁶⁰ e ao suicídio^{16,20,21,24,51,57,59,61}.

Em meta-análise de 65 estudos, Wu *et al.* (2016)²¹ confirmam a associação inversa entre os níveis de lipídios no soro e a tendência suicida. Sendo assim, pacientes suicidas apresentam níveis menores de colesterol total, LDL e triglicérides no organismo. Existe ainda uma associação entre níveis menores de lipídios séricos e suicídios em jovens com menos de 40 anos do que indivíduos mais velhos, encontrada em diversas análises de diferentes estudos. O sexo, nesse caso, é relevante. Mulheres que cometeram suicídio apresentavam níveis de HDL significativamente baixos, sendo que o mesmo não foi observado nos homens. Outros estudos, porém, mostram uma associação do sexo masculino com o menor nível de colesterol com várias desordens psiquiátricas²¹.

Os mecanismos que relacionam a taxa lipídica

sérica ao suicídio não foram esclarecidos, mas é possível que o nível de colesterol periférico baixo em indivíduos com desordens psiquiátricas promova alterações em troncos sinápticos específicos, causando hipotividade da comunicação serotoninérgica e, conseqüentemente, impulsividade e comportamentos suicidas violentos¹⁰⁵. Estudos indicam que a baixa ação da serotonina influencia a tendência depressiva^{14,16,51,106}, enquanto a depleção de colesterol no SNC age sobre a resposta do receptor à serotonina, resultando em depressão^{51,60}. Baixos níveis de colesterol no cérebro também podem provocar redução da plasticidade sináptica e disfunção cerebral, com conseqüências neurocomportamentais negativas. O comprometimento dos receptores pós-sinápticos, por sua vez, atenua as atividades ou funções da serotonina, levando a um quadro depressivo⁵¹.

Evidências experimentais em animais de laboratório indicam que a fluidez lipídica modula a ligação da serotonina nas membranas, sendo que o baixo nível de colesterol aumenta a sua fluidez e causa perda da estabilidade (Figura 4), levando à diminuição da área de exposição dos receptores de serotonina nas fendas sinápticas¹⁰⁷. Alguns estudos em humanos confirmam essa tendência, incluindo o fato de que o baixo teor lipídico no sangue pode influenciar o comportamento suicida^{16,21,108,109,110}, já que a redução da atividade serotoninérgica aumenta a probabilidade de suicídio¹⁰⁶, além de induzir a impulsividade e agressão, como nos casos de transtorno de personalidade do tipo *borderline*¹⁴.

Caracterizados por atitudes impulsivas, agressividade e tendências suicidas, indivíduos com personalidade do tipo *borderline*, de acordo com Atmaca *et al.* (2002)¹⁴, apresentam níveis mais baixos de colesterol e leptina séricos, indicando que existe correlação positiva entre os sistemas leptinérgico e serotoninérgico no SNC¹⁴. Sabe-se que a leptina induz à saciedade, reduzindo possivelmente os níveis de hormônios que causam a ansiedade. Capaz de induzir à fome e causar ansiedade, a grelina também está relacionada a outros desequilíbrios comportamentais^{111,112,113,114}.

Em outro estudo de Atmaca *et al.* (2006)⁵⁸, com pacientes psiquiátricos, foi observada uma associação entre tentativas de suicídio com níveis mais baixos de colesterol e valores mais elevados de grelina sérica⁵⁸, um hormônio neuro peptídico importante para regulação do metabolismo alimentar, e também da ansiedade, depressão e regulação da emoção. Vários estudos relatam que a grelina induz efeitos ansiogênicos. Sob condições de estresse, o aumento de sua secreção induz ao comportamento relacionado à ansiedade e ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), causando resposta ansiolítica em ratos e induzindo o comportamento ansiogênico em camundongos. Em estudos em humanos, a injeção de grelina elevou os níveis plasmáticos de glicocorticoides, demonstrando que em pacientes com transtorno do pânico eles são altos¹¹⁴.

Achados de Ozmen *et al.* (2019)¹¹⁴ sugerem que a grelina é capaz de desempenhar um papel relevante nos mecanismos etiológicos dos transtornos de ansiedade¹¹⁴. Altos níveis de grelina reduzem a liberação de serotonina¹¹¹, sendo o baixo nível de serotonina cerebral associado à ansiedade e depressão. O alto nível de grelina, por sua vez, pode prejudicar a resposta ao tratamento da ansiedade em pacientes com depressão¹¹⁴. Por outro lado, foi demonstrado que a leptina não apenas tem propriedades semelhantes aos antidepressivos¹¹², mas também apresenta efeitos positivos na modulação dos comportamentos de ansiedade¹¹³.

Atmaca *et al.* (2002)¹⁴ relatam que indivíduos que tentaram se suicidar de forma violenta apresentavam níveis de colesterol e leptina significativamente mais baixos em relação aos que tentaram se suicidar de forma não violenta, confirmando a relação direta entre a prática do suicídio de forma mais violenta com menores níveis séricos de colesterol e leptina^{14,16}. Ozsoy *et al.* (2014)¹¹⁵ também identificaram aumento dos níveis séricos de grelina em pacientes depressivos¹¹⁵.

Tendências suicidas também são observadas em indivíduos com epilepsia^{41,116}. A doença mantém uma forte relação com o sistema serotoninérgico^{51,116}, constituindo uma das mais comuns e sérias desordens cerebrais. A epilepsia acomete aproximadamente 50 milhões de pessoas no mundo, sendo o suicídio uma prática comum entre os pacientes acometidos¹¹⁷.

Encontram-se resultados inconsistentes e contraditórios relacionados ao nível de colesterol (alto ou baixo) e a depressão, em diversos estudos. No entanto, o estudo de Tedders *et al.* (2011)²⁰ fornece evidências sobre uma associação, que resulta em um gráfico em formato de U, entre depressão grave e os níveis de colesterol plasmático em homens. Esses autores reconhecem que o baixo nível de LDL eleva o risco do desenvolvimento de severos sintomas depressivos²⁰.

Após a análise de vários estudos, Kraav *et al.* (2019)²⁴ concluíram que existe uma forte ligação entre maus-tratos sofridos na infância e o desenvolvimento de obesidade na vida adulta, com influências comportamentais. Também foi observado que abusos psicológicos, sexuais e físicos sofridos na infância estão associados a níveis mais baixos de colesterol total sérico em pacientes ambulatoriais deprimidos, assim como, maior circunferência da cintura e risco metabólico geral²⁴. Outra relação registrada envolve transtorno bipolar e síndrome metabólica¹¹⁸.

Embora vários estudos transversais apresentem evidências que sugiram a associação inversa entre LDL sérico e depressão, nota-se a existência de resultados conflitantes⁶⁰. Algumas investigações, por exemplo, encontraram uma relação direta entre níveis séricos elevados de lipídios (triglicérides, colesterol total e LDL) com graus mais intensos da depressão, a exemplo de Wagner *et al.* (2019)¹¹⁹. Os autores chegaram a essa conclusão, sem, no entanto, deixarem

de entrar em contradição em suas discussões. Eles, inclusive, admitem que os pacientes foram avaliados somente durante três semanas, um prazo que deveria ser estendido em futuros estudos. Todos os pacientes também faziam uso de drogas psiquiátricas. O estudo¹¹⁹ desconsiderou fatores relacionados ao estilo de vida, como a dieta ou a prática de atividade física, que podem impactar os níveis de lipídios séricos.

Outro trabalho que deve ser observado de forma crítica é o de Raider *et al.* (2016)¹²⁰, que defende que uma dieta rica em gordura altera as funções metabólicas e energéticas do cérebro, podendo causar disfunções neurológicas e aumento do risco de Alzheimer e Parkinson¹²⁰. Porém, esses autores alimentaram *ad libitum* ratos de laboratório com uma ração rica em gorduras, composta por 31,6% de banha suína, 3,2% de óleo hidrogenado de soja e 25,5% de carboidratos refinados (sendo 16,1% de maltodextrina + 9,4% de sacarose). As composições citadas não estão expostas de forma clara em Material e Métodos¹²⁰, somente os nomes comerciais dos produtos utilizados, exigindo pesquisa para se obter essa informação. É de conhecimento científico atual que a combinação de óleos vegetais hidrogenados com carboidratos refinados age como pró-inflamatório no organismo, aumentando as chances de surgimento de disfunções neurológicas¹.

Importante mencionar que um grande número desses trabalhos é, na realidade, tendencioso e direcionado, pois parte de um conceito pré-determinado ou da premissa, inclusive em suas introduções, de que as gorduras e as taxas altas de colesterol total e LDL são perniciosas, culpadas e responsáveis pela dislipidemia e correlacionadas. Desconsideram que níveis elevados são indicadores da perda de homeostase promovida por outras razões, como as inflamações crônicas. Níveis elevados destas substâncias, portanto, correspondem a uma reação metabólica que visa proteger e/ou corrigir desvios bioquímicos e fisiológicos que ocorrem no organismo. Também são desconsiderados outros aspectos importantes, como a nutrição e a dietética adotada pelos pacientes ou fornecida aos animais experimentais. Conforme discutimos previamente¹, achados científicos estabelecidos revelam que dietas ricas em carboidratos refinados e óleos vegetais industrializados são proativos do desequilíbrio do organismo. Essa importante questão deveria ser abordada na fase de planejamento e de elaboração de pesquisas realizadas com esse objetivo.

Wagner *et al.* (2019)¹¹⁹ ainda citam Haroon *et al.* (2018)¹²¹ e De Melo *et al.* (2017)¹²² que encontraram, respectivamente, relação entre os transtornos depressivos e os processos inflamatórios¹²¹ e as alterações imunoinflamatórias e a síndrome metabólica, em pacientes com transtornos psiquiátricos¹²². Na conclusão de seu trabalho, De Melo *et al.* (2017)¹²² estabelecem que a existência da relação entre a síndrome metabólica e os transtornos de humor é decorrente das inflamações. Essa também foi a

conclusão da pesquisa de Sonsin-Diaz *et al.* (2019)¹²³, que ressaltam o potencial papel etiológico das inflamações crônicas na depressão, sugerindo que intervenções são necessárias para reduzir ou evitar estados inflamatórios crônicos a partir da meia idade, auxiliando na prevenção sintomas depressivos tardios¹²³.

As inflamações crônicas, portanto, deveriam ser observadas durante ensaios experimentais, enquanto critérios mais bem definidos precisam ser a base das pesquisas, fazendo com que tendências falsas e pré-concebidas deixem de ser perpetuadas e de influenciar, negativamente, a opinião científica e leiga.

Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP)

Afetando entre 4 e 18% das mulheres, em idade produtiva, a SOP é um distúrbio heterogêneo de excesso de androgênio muito comum, apresentando diferentes graus de disfunção metabólica e reprodutiva, incluindo infertilidade, resistência insulínica, diabetes tipo 2, dislipidemia e síndrome metabólica. A deficiência de vitamina D é uma das causas associadas à sua alta prevalência, sendo responsável por 67 a 85% da ocorrência dos casos¹²⁴.

A vitamina D tem importante papel fisiológico na reprodução, com modulação de desenvolvimento folicular influenciada pelo hormônio antimülleriano (AMH); na sensibilidade ao hormônio folículo estimulante (FSH); e na produção de progesterona nas células da granulosa ovariana. Estudos sobre suplementação de vitamina D no tratamento da SOP promoveram melhoras substanciais no quadro da doença¹²⁴. Em estudo, Kosidou *et al.* (2016)⁵⁵ avaliaram a relação da SOP com o desenvolvimento do autismo, envolvendo 23.748 casos e 208.796 controles, revelando que filhos de mulheres com SOP apresentaram 59% de chances de apresentarem autismo, possivelmente relacionado ao metabolismo dos esteroides sexuais na etiologia desse transtorno⁵⁵.

Desmoterolose

Relacionada aos defeitos na biossíntese do colesterol, a desmoterolose se caracteriza por problemas neurológicos e retardo mental, entre outros sintomas, devido a anormalidades na formação estrutural do cérebro. É causada por uma mutação do gene DHCR24, que comanda a síntese da enzima 24-dehidrocolesterol redutase, necessária para a produção de colesterol. Esse defeito genético faz com que o colesterol não seja devidamente sintetizado, resultando em má-formação da substância branca da mielina e do *corpus callosum*, que conecta os lados direito e esquerdo do cérebro. O cérebro é a área mais afetada, pois depende exclusivamente de sua própria produção endógena de colesterol. Crianças com desmoterolose apresentam dificuldades nas habilidades da fala e motora, como sentar e caminhar, que se agravam no decorrer da vida. Anormalidades comuns nos indivíduos portadores desta doença incluem enrijecimento muscular e das articulações das mãos e

dos pés; baixa estatura; tamanho anormal da cabeça (que pode ser grande ou pequena); fenda palatina; mandíbula pequena e rebaixada; movimentos involuntários dos olhos; estrabismo; defeitos cardíacos e convulsões¹²⁵.

Hepatite C

Principal causa de dano hepático crônico no mundo, a hepatite C acomete cerca de 180 milhões de pessoas, comprometendo o mecanismo metabólico lipídico do hospedeiro, especialmente, a via de síntese do colesterol. A erradicação do vírus depende de vários fatores, relacionados ao hospedeiro e ao vírus, como o grau de infecção, o genótipo viral e o *background* genético do hospedeiro, que influenciam na resposta imune e no metabolismo lipídico. Pesquisas recentes revelam que o colesterol e seus derivados desempenham um papel central na ativação e na orquestração da resposta imune inata contra a infecção causada pelo vírus. O LDL, portanto, pode ser um recurso estratégico para o tratamento e manejo clínico de pacientes crônicos, já que se trata de um importante marcador bioquímico e metabólico de resposta virológica e depuração viral. A ingestão de alimentos ricos em colesterol, dessa forma, pode ser considerada um auxiliar para o tratamento da doença⁴⁴.

4. CONCLUSÃO

O colesterol e as gorduras saudáveis são importantes componentes das membranas celulares e essenciais para a performance bioquímica e fisiológica do organismo, sendo necessários para os mais diversos requerimentos metabólicos do sistema humano. Trata-se, portanto, de componentes vitais obtidos a partir de uma dieta saudável, principalmente quando são de origem natural ou minimamente processados. O déficit dessas moléculas no organismo resulta em desequilíbrio da homeostase e desenvolvimento de diversas doenças, que comprometem a qualidade de vida de forma significativa. Com isso, o colesterol e as gorduras saudáveis não devem se corresponder a níveis extremamente baixos, pois serão produzidos endogenamente, se necessário. O conceito preconcebido de que o colesterol e as gorduras saudáveis precisam ser evitados ou mesmo tratados clinicamente não tem fundamento. É necessária a realização de estudos científicos sérios, promovidos por motivos que vão além dos verdadeiros interesses da saúde pública. São necessários estudos que defendam a verdadeira saúde e bem-estar. Esse paradigma precisa ser revisto.

REFERÊNCIAS

- [1] Ribeiro LGT, Olivo R. O mito das gorduras saturadas e do colesterol: seis décadas de enganação que têm prejudicado a saúde e o bem-estar das pessoas - parte 1: desvendando o mito. Braz J Surg Clin Res 2019. 27(2):52-65.
- [2] Huang Y, Mahley RW. Apolipoprotein E: structure

- and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases. *Neurobiol Dis* 2014. 72Pa: 3-12.
- [3] Griffin BA. Eggs: good or bad?. *Proc Nutr Soc* 2016. 75(3):259-264.
- [4] Hussain G, Anwar H, Rasul A, *et al.* Lipids as biomarkers of brain disorders. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019. 7:1-24.
- [5] Mercola J. "The big fat surprise" - Saturated fat and cholesterol are important parts of a healthy diet. 2018. [articles.mercola.com](https://articles.mercola.com/sites/articles/archive/2018/03/03/higher-cholesterol-levels-associated-with-better-health.aspx) [acesso 13 out. 2018] Disponível em: <https://articles.mercola.com/sites/articles/archive/2018/03/03/higher-cholesterol-levels-associated-with-better-health.aspx>
- [6] Fung J. *The obesity code: unlocking the secrets of weight loss.* Vancouver: Greystone. 2016.
- [7] Noakes TD, Windt J. Evidence that supports the prescription of low-carbohydrate high-fat diets: a narrative review. *Br J Sports Med* 2017. 51(2):133-139.
- [8] Harcombe Z, Baker J, Davies B. Food for thought: have we been giving the wrong dietary advice? *Food and Nutrition Sciences* 2013. 4(3):240-244.
- [9] Harcombe Z. How dietary guidelines, bad science, politics and profit have contributed to the current epidemic of obesity and incidence of heart disease. In: Rosch PJ. *Fat and cholesterol don't cause heart attacks and statins are not the solution.* York: Columbus Publishing Ltd. 2016. p.47-64.
- [10] Wüstner D, Solanko K. How cholesterol interacts with proteins and lipids during its intracellular transport. *Biochim Biophys Acta* 2015. 1848(9):1908-1926.
- [11] Suarez EC. Relations of trait depression and anxiety to low lipid and lipoprotein concentrations in healthy young adult women. *Psychosom Med* 1999. 61(3):273-279.
- [12] Golomb BA, Stattin H, Mednick S. Low cholesterol and violent crime. *J Psychiatr Res* 2000. 34(4-5):301-309.
- [13] Steegmans PH, Hoes AW, Bak AAA, *et al.* Higher prevalence of depressive symptoms in middle-aged men with low serum cholesterol levels. *Psychosom Med* 2000. 62(2):205-211.
- [14] Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, *et al.* Serum cholesterol and leptin levels in patients with borderline personality disorder. *Neuropsychobiology* 2002. 45(4):167-171.
- [15] Borgherini G, Dorz S, Conforti D, *et al.* Serum cholesterol and psychological distress in hospitalized depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 2002. 105(2):149-152.
- [16] Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, *et al.* Serum leptin and cholesterol values in violent and non-violent suicide attempters. *Psychiatry Res* 2008. 158(1):87-91.
- [17] Lehto SM, Niskanen L, Tolmunen T, *et al.* Low serum HDL-cholesterol levels are associated with long symptom duration in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010. 64(3):279-83.
- [18] Plana T, Gracia R, MendezI, *et al.* Total serum cholesterol levels and suicide attempts in child and adolescent psychiatric inpatients. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010. 19:615-619.
- [19] Ruljancic N, Mihanovic M, Cepelak I. Thrombocyte serotonin and serum cholesterol concentration in suicidal and non-suicidal depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011. 35(5):1261-1267
- [20] Tedders SH, Fokong KD, McKenzie LE, *et al.* Low cholesterol is associated with depression among US household population. *J Affect Disord* 2011. 135:115-121.
- [21] Wu S, Ding Y, Wu F, *et al.* Serum lipid levels and suicidality: a meta-analysis of 65 epidemiological studies. *J Psychiatry Neurosci* 2016. 41(1):56-69.
- [22] Mota JRM, Leitão A. O papel dos neuroesteróides na depressão e ansiedade. [Dissertação] Coimbra: Universidade de Coimbra. 2016. [acesso 13 ago. 2019] Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/48460>
- [23] Schneider M, Levant B, Reichel M, *et al.* Lipids in psychiatric disorders and preventive medicine. *Neurosci Biobehav Rev* 2017. 76(B):336-362.
- [24] Kraav SL, Tolmunen T, Kärkkäinen O, *et al.* Decreased serum total cholesterol is associated with a history of childhood physical violence in depressed outpatients. *Psichiatria Res* 2019. 272:326-333.
- [25] Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, *et al.* Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk. *Ann Intern Med* 2014. 160:398-406.
- [26] Tortora GJ. *Corpo humano: fundamentos de anatomia e fisiologia.* 4ª ed. Porto Alegre: Artmed Editora. 2000.
- [27] Cole TJ, Short KL, Hooper SB. The science of steroids. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2019. 24:170-175.
- [28] Gershuni VM. Saturated fat: part of a healthy diet. *Curr Nutr Rep* 2018. 7(3):85-96.
- [29] Yoon H, Flores LF, Kim J. MicroRNAs in brain cholesterol metabolism and their implications for Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* 2016. 1861(12):2139-2147.
- [30] Nelson DL, Cox MM. *Princípios de Bioquímica de Lehninger.* 7ª ed. Porto Alegre: Artmed. 2019.
- [31] Fallon S, Enig MG. *Nourishing traditions: the cookbook that challenges politically correct nutrition and the diet dictocrats.* 2ª ed. Washington, DC: NewTrends Publishing Inc. 2001.
- [32] Heldstab SA, Kosonen ZK, Koski SE, *et al.* Manipulation complexity in primates coevolved with brain size and terrestriality. *Nature: Scientific Reports* 2016. Article number 24528. [acesso 19 abr. 2019] Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep24528#auth-6>
- [33] Mercola J. *Fat for fuel: a revolutionary diet to combat cancer, boost brain power, and increase your energy.* 1ª ed. Carlsbad: Hay House Inc. 2017.
- [34] Segatto M, Tonini C, Pfrieger FW, *et al.* Loss of mevalonate/cholesterol homeostasis in the brain: a focus on autism spectrum disorder and rett syndrome. *Int J Mol Sci* 2019. 20(13):3317(1-14).
- [35] Fung J, Moore J. *The complete guide to fasting.* 1ª ed. Las Vegas: Victory Belt Publishing. 2016.
- [36] Gillberg C, Fernell E, Kocövská E, *et al.* The role of cholesterol metabolism and various steroid abnormalities in autism spectrum disorders: a hypothesis paper. *Autism Res* 2017. 10(6):1022-1044.
- [37] Vos E, Biron P. Strokes, cholesterol and statins: when mortality is an endpoint. *Atherosclerosis* 2018. 275:450.

- [38] Rigotti A, Miettinen HE, Krieger M. The role of the high-density lipoprotein receptor SR-BI in the lipid metabolism of endocrine and other tissues. *Endoc Rev* 2003. 24(3):357-387.
- [39] Reddy P, Jialal I. *Biochemistry, vitamin, fat soluble*. Treasure Island: StatPearls Publishing 2018 [acesso 14 set. 2019] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534869/#article-21635.s1>
- [40] Malhotra A, Redberg RF, Meier P. Saturated fat does not clog the arteries: coronary heart disease is a chronic inflammatory condition, the risk of which can be effectively reduced from healthy lifestyle interventions. *Br J Sports Med* 2017. 51(15):1111-1112.
- [41] Korematsu S, Uchiyama S, Honda A, *et al*. A new cholesterol biosynthesis and absorption disorder associated with epilepsy, hypogonadism, and cerebrocerebellar degeneration. *Pediatr Neurol* 2014. 50(6):601-604.
- [42] Ravnskov U, Lørgen M, Diamond DM, *et al*. LDL-C does not cause cardiovascular disease: a comprehensive review of the current literature. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018. 11(10):959-970.
- [43] Ravnskov U, Diamond DM, Hama R, *et al*. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open* 2016. 6:e010401:1-8 [acesso 21 jun. 2016] Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/6/6/e010401.responses>
- [44] González-Aldaco K, Torres-Reyes LA, Ojeda-Granados C, *et al*. Immunometabolic effect of cholesterol in hepatitis C infection: implications in clinical management and antiviral therapy. *Ann Hepatol* 2018. 17(6):908-919.
- [45] Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Nobel lecture 1985. [acesso 20 ago. 2019] Disponível em: <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/brown-goldstein-lecture-1.pdf>
- [46] Colpo A. LDL cholesterol: bad cholesterol, or bad science? *J Am Phys Surg* 2005. 10(3):83-89.
- [47] Kummerow FA, Kummerow JM. *Cholesterol won't kill you, but trans fat could: separating scientific fact from nutritional fiction in what you eat*. 1ª ed. Victoria: Trafford Publishing. 2008.
- [48] Kummerow FA, Kummerow JM. *Cholesterol is not the culprit: a guide to preventing heart disease*. Spacedoc Media LLC. 2014.
- [49] Eriksen BMS, Bjørkly S, Lockertsen Ø, *et al*. Low cholesterol level as a risk marker of inpatient and post-discharge violence in acute psychiatry - A prospective study with a focus on gender differences. *Psychiatry Res* 2017. 255:1-7.
- [50] Tomson-Johanson K, Harro J. Low cholesterol, impulsivity and violence revisited. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018. 25(2):103-107.
- [51] You H, Lu W, Zhao S, *et al*. The relationship between statins and depression: a review of the literature. *Expert Opin Pharmacother* 2013. 14(11):1467-1476.
- [52] Leritz EC, McGlinchey RE, Salat DH, *et al*. Elevated levels of serum cholesterol are associated with better performance on tasks of episodic memory. *Metab Brain Dis* 2016. 31(2):465-473.
- [53] Kana RK, Libero LE, Hu CP, *et al*. Functional brain networks and white matter underlying theory-of-mind in autism. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014. 9:98-105.
- [54] Berry-Kravis E, Levin R, Shah H, *et al*. Cholesterol levels in fragile X syndrome. *Am J Med Genet A* 2015. 167A(2):379-384.
- [55] Kosidou K, Dalman C, Widman L, *et al*. Maternal polycystic ovary syndrome and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a population-based nationwide study in Sweden. *Mol Psychiatry* 2016. 21:1441-1448.
- [56] Benachou S, Etcheverry A, Galarneau L, *et al*. Implication of hypocholesterolemia in autism spectrum disorder and its associated comorbidities: a retrospective case-control study. *Autism Res* 2019. 00:1-10.
- [57] Huang TL. Serum lipid profiles in major depression with clinical subtypes, suicide attempts and episodes. *J Affect Disord* 2005. 86:75-79.
- [58] Atmaca M, Tezcan E, Parmaksiz S, *et al*. Serum ghrelin and cholesterol values in suicide attempters. *Neuropsychobiology* 2006. 54(1):59-63.
- [59] Asellus P, Nordstrom P, Jokinen J. Cholesterol and CSF 5-HIAA in attempted suicide. *J Affect Disord* 2010. 125:388-392.
- [60] Persons JE, Fiedorowicz JG. Depression and serum low-density lipoprotein: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2016. 206:55-67.
- [61] Messaoud A, Mensi R, Mrad A, *et al*. Is low total cholesterol levels associated with suicide attempt in depressive patients? *Ann Gen Psychiatry* 2017. 16:20.
- [62] West R, Beerl MS, Schmeidler J, *et al*. Better memory functioning associated with higher total and low-density lipoprotein cholesterol levels in very elderly subjects without the apolipoprotein e4 allele. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008. 16(9):781-785.
- [63] Aneja A, Tierney E. Autism: the role of cholesterol in treatment. *Int Rev Psychiatry* 2008. 20(2):165-170.
- [64] Alberts B, Johnson A, Lewis J, *et al*. *Molecular biology of the cell*. 4ª ed. New York: Garland Science. 2002.
- [65] Clark M, Choi J, Douglas M. *Biology: biological macromolecules*. Houston: OpenStax Rice University. 2018. [acesso 6 jun. 2019] Disponível em: <https://cnx.org/contents/jVCgr5SL@15.3:lQpWuQGI@10/3-3-Lipids>
- [66] Clark M, Choi J, Douglas M. *Biology: structure and function of plasma membranes*. Houston: OpenStax Rice University. 2018. [acesso 6 jun. 2019] Disponível em: <https://cnx.org/contents/jVCgr5SL@15.43:tkYxfIqu@10/5-1-Components-and-Structure>
- [67] Raven PH, Johnson GB, Mason KA, *et al*. *Biology: membranes*. 10ª ed. New York: McGraw-Hill Education. 2014.
- [68] Voet D, Voet JG. *Biochemistry*. 2ª ed. New York: John Wiley & Sons, Inc. 1995.
- [69] Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005. 26:662-687.
- [70] Makishima M, Yamada S. Targeting the vitamin D receptor: advances in drug discovery. *Expert Opin Ther Pat* 2005. 15:1133-1145.
- [71] Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Ver* 1998. 78:1193-1231.
- [72] Cheng JB, Motola DL, Mangelsdorf DJ, *et al*. De-orphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D 25-hydroxylase. *J Biol Chem*

2003. 278:38084-38093.
- [73] Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, *et al.* The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res* 1998. 13:325-349.
- [74] Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, *et al.* Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006. 98:451-459.
- [75] Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, *et al.* Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008. 117:503-511.
- [76] Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007. 357:266-281.
- [77] Prairie BA, Wisniewski SR, Luther JF, *et al.* Postpartum lipid levels in women with major depression. *J Womens Health* 2012. 21(5):534-538.
- [78] Troisi A, Croce Nanni R. Normal cholesterol levels in the immediate postpartum period: a risk factor for depressive and anxiety symptoms? *Psychiatry Res* 2018. 269:394-398.
- [79] Bartels Å, Egan N, Broadhurst DI, *et al.* Maternal serum cholesterol levels are elevated from the 1st trimester of pregnancy: a cross-sectional study. *J Obstet Gynaecol* 2012. 32(8):747-752.
- [80] Troisi A, Moles A, Panepuccia L, *et al.* Serum cholesterol levels and mood symptoms in the postpartum period. *Psychiatry Res* 2002. 109(3):213-219.
- [81] Azorin JM, Angst J, Gamma A, *et al.* Identifying features of bipolarity in patients with first-episode postpartum depression: findings from the international BRIDGE study. *J Affect Disord* 2012. 136(3):710-715.
- [82] Pillai RJ, Wilson AB, Premkumar NR, *et al.* Low serum levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) as an indicator for the development of severe postpartum depressive symptoms. *PLoS One* 2018. 13(2):e0192811.
- [83] Boscarino JA, Erlich PM, Hoffman SN. Low serum cholesterol and external-cause mortality: potential implications for research and surveillance. *J Psychiatr Res* 2009. 43(9):848-854.
- [84] Troisi A. Low cholesterol is a risk factor for attentional impulsivity in patients with mood symptoms. *Psychiatry Res* 2011. 188(1):83-87.
- [85] Axe J. Keto diet. 1st ed. New York: Little, Brown Spark. 2019
- [86] Koletzko B. The average intake of human milk lipids in fully breastfed infants amounts to 21.4 g/day or a total of 3.9 kg between birth and 6 months of age. *Ann Nutr Metab* 2016. 69(suppl 2):28-40.
- [87] Koletzko B, Agostini C, Bergmann R, *et al.* Physiological aspects of human milk lipids and implications for infant feeding: a workshop report. *Acta Paediatr* 2011. 100:1405-1415.
- [88] Shamir R, Nganga A, Berkowitz D, *et al.* Serum levels of bile salt-stimulated lipase and breastfeeding. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003. 16:1289-1294.
- [89] Martin RM, Ebrahim S, Griffin M, *et al.* Breastfeeding and atherosclerosis intima-media thickness and plaques at 65-year follow-up of the Boyd Orr cohort. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2005. 25(7):1482-1488.
- [90] Schreurs BG. The effects of cholesterol on learning and memory. *Neurosci Biobehav Rev* 2010. 34(8):1366-1379.
- [91] Loera-Valencia R, Goikolea J, Parrado-Fernandez C, *et al.* Alterations in cholesterol metabolism as a risk factor for developing Alzheimer's disease: potential novel targets for treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019. 190:104-114.
- [92] Lee DY, Youn JC, Choo IH, *et al.* Combination of clinical and neuropsychologic information as a better predictor of the progression to Alzheimer disease in questionable dementia individuals. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006. 14:130-138.
- [93] Newport MT. Alzheimer's disease: what if there was a cure?: the story of ketones. 2nd ed. Columbus: Basic Health Publications. 2013.
- [94] Berger A. The Alzheimer's antidote: using a low-carb, high-fat diet to fight Alzheimer's disease, memory loss, and cognitive decline. 1st ed. White River Junction: Chelsea Green Publishing. 2017.
- [95] Fife B. The coconut ketogenic diet: supercharge your metabolism, revitalize thyroid function, and lose excess weight. 1st ed. Colorado Springs: Piccadilly Books. 2014.
- [96] Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet* 2014. 383(9920):896-910.
- [97] Bianconi SE, Conley SK, Keil MF, *et al.* Adrenal function in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A* 2011. 155A(11):2732-2738.
- [98] Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Int J Mol Sci* 2019. 20(3317):1-14.
- [99] Yang Y, Yassan L, Leung EKY, *et al.* Smith-Lemli-Opitz Syndrome in a newborn infant with developmental abnormalities and low endogenous cholesterol. *Clin Chim Acta* 2018. 479:208-211.
- [100] Lazarin GA, Haque IS, Evans EA, *et al.* Smith-Lemli-Opitz syndrome carrier frequency and estimates of *in utero* mortality rates. *Prenat Diagn* 2017. 37(4):350-355.
- [101] Zureik M, Courbon D, Ducimetiere P. Serum cholesterol concentration and death from suicide in men: Paris prospective study I. *BMJ* 1996. 313(7058):649-651.
- [102] Saher G, Stumpf S.K. Cholesterol in myelin biogenesis and hypomyelinating disorders. *Biochim Biophys Acta* 2015. 1851:1083-1094.
- [103] Grant WB, Cannell JJ. Autism prevalence in the United States with respect to solar UV-B doses: an ecological study. *Dermatoendocrinol* 2013. 5:159-164.
- [104] WHO: World Health Organization. Depression. 2018 [acesso 28 ago. 2019] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- [105] Cantarelli MG, Tramontina AC, Leite MC, *et al.* Potential neurochemical links between cholesterol and suicidal behavior. *Psychiatry Res* 2014. 220:745-751.
- [106] Asberg M, Traskman L, Thoren P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry* 1976. 33:1193-1197.
- [107] Heron DS, Shinitzky M, Hershkovitz M, *et al.* Lipid fluidity markedly modulates the binding of serotonin to mouse brain membranes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980. 77:7463-7467.
- [108] Kim YK, Lee HJ, Kim JY, *et al.* Low serum cholesterol is correlated to suicidality in a Korean sample. *Acta Psychiatr Scand* 2002. 105:141-148.
- [109] Lee HJ, Kim YK. Serum lipid levels and suicide attempts. *Acta Psychiatr Scand* 2003. 108:215-221.

- [110] Diaz-Sastre C, Baca-Garcia E, Perez-Rodriguez MM, *et al.* Low plasma cholesterol levels in suicidal males: a gender- and body mass index-matched case-control study of suicide attempters and nonattempters. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007. 31:901-905.
- [111] Brunetti L, Recinella L, Orlando G, *et al.* Effects of ghrelin and amylin on dopamine, norepinephrine and serotonin release in the hypothalamus. *Eur J Pharmacol* 2002. 454:189-192.
- [112] Wang W, Liu SL, Li K, *et al.* Leptin: a potential anxiolytic by facilitation of fear extinction. *CNS Neurosci Ther* 2015. 21(5):425-434.
- [113] Masdrakis VG, Papageorgiou C, Markianos M. Associations of plasma leptin to clinical manifestations in reproductive aged female patients with panic disorder. *Psychiatry Res* 2017. 255:161-166.
- [114] Ozmen S, Seker A, Demirci E. Ghrelin and leptin levels in children with anxiety disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019. [acesso 14 set. 2019] Disponível em: <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0229>
- [115] Ozsoy S, Besirli A, Abdulrezzak U, *et al.* Serum ghrelin and leptin levels in patients with depression and the effects of treatment. *Psychiatry Investig* 2014. 11(2):167-172.
- [116] Machado RA, Espinosa AG, Montoto AP. Cholesterol concentrations and clinical response to sertraline in patients with epilepsy: preliminary results. *Epilepsy Behav* 2010. 19(3):509-512.
- [117] Scorza FA, Terra VC, Arida RM, *et al.* How low can we go? A possible relationship between low plasma cholesterol levels and suicide in people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009. 16(2):368.
- [118] Czepielewski L, Filho LD, Brietzke E, *et al.* Bipolar disorder and metabolic syndrome: a systematic review. *Rev Bras Psiquiatr* 2013. 35:88-93.
- [119] Wagner CJ, Musenbichler C, Böhm L, *et al.* LDL cholesterol relates to depression, its severity, and the prospective course. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2019. 92:405-411.
- [120] Raider K, Ma D, Harris JL, *et al.* A high fat diet alters metabolic and bioenergetic function in the brain: a magnetic resonance spectroscopy study. *Neurochem Int* 2016. 97:172-180.
- [121] Haroon E, Daguanno AW, Woolwine BJ, *et al.* Antidepressant treatment resistance is associated with increased inflammatory markers in patients with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2018. 95:43-49.
- [122] De Melo LGP, Nunes SOV, Anderson G, *et al.* Shared metabolic and immune-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways in the metabolic syndrome and mood disorders. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2017. 78:34-50.
- [123] Sonsin-Diaz N, Gottesman RF, Fracica E, *et al.* Chronic systemic inflammation is associated with symptoms of late-life depression: the ARIC Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2019 (in press). [acesso 24 ago. 2019] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31182350>
- [124] Menichini D, Facchinetti F. Effects of vitamin D supplementation in women with polycystic ovary syndrome: a review. *Gynecol Endocrinol* 2019. 12:1-5.
- [125] U.S. National Library of Medicine. Desmosterolosis. Genetics Home Reference 2019. [acesso 14 ago. 2019] Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/desmosterolosis#genes>