

DISLIPIDEMIA

VOLUME 2 - N.º 1 - 2020

- ▷▷ Diagnóstico nas diferentes faixas etárias
- ▷▷ Abordagem no paciente diabético
- ▷▷ Tratamento farmacológico

ISSN 2675-1550



ABRAN - Associação Brasileira de Nutrologia
Rua Belo Horizonte, 976 - Centro - CEP 15801-150 - Catanduva - SP
Telefone: (17) 3523-9732
contato@abran.org.br
abran.org.br



DISLIPIDEMIA

VOLUME 2 - N.º 1 - 2020



ISSN 2675-1550

DISLIPIDEMIA

VOLUME 2 - N.º 1 - 2020

- ▷▷ Diagnóstico nas diferentes faixas etárias
- ▷▷ Abordagem no paciente diabético
- ▷▷ Tratamento farmacológico

Prof. Dr. Nairo Massakazu Sumita
Prof. Dr. Fernando Valente
Prof. Dr. José Ernesto dos Santos

ISSN 2675-1550

O PECNutro é uma publicação trimestral da Associação Brasileira de Nutrologia, Rua Belo Horizonte, 976 - Centro - Catanduva/SP - CEP 15801-150. O PECNutro é distribuído aos participantes do Programa de Educação Continuada em Nutrologia. Os temas publicados terão seus direitos autorais resguardados pela Associação Brasileira de Nutrologia, quem em qualquer circunstância agirá como detentora dos mesmos.

Revisão, projeto gráfico e capa: Agência Galgo

Produção gráfica: Centrograf Gráfica e Editora

Tiragem desta edição: 1.000 exemplares



Autores desse número

Prof. Dr. Nairo Massakazu Sumita

Professor da Disciplina de Patologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;

Diretor do Serviço de Bioquímica Clínica da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;

Assessor Médico em Bioquímica Clínica - Fleury Medicina e Saúde;

Diretor para América Latina da World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine (WA SPaLM).

Prof. Dr. Fernando Valente

Prof. da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina do ABC;

Editor dos Podcasts da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD);

Coordenador dos Ativos de Comunicação da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD);

Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM).

Prof. Dr. José Ernesto dos Santos

Médico graduado pela FMRP-USP;

Mestrado, Doutorado e Livre Docência em Clínica Médica pela USP;

Pós-doutorado no Department of Nutrition Sciences, Birmingham-USA.

Coordenação do PECNutro

Prof. Dr. Carlos Alberto Nogueira-de-Almeida

Mestre e Doutor pela USP;

Professor da Universidade Federal de São Carlos - UFSCAR;

Diretor do Departamento de Nutrologia Pediátrica da ABRAN.

Prof. Dr. Durval Ribas Filho

Mestre e Doutor em Medicina pela FAMERP/São Paulo;

Professor Titular de Nutrologia da Faculdade de Medicina da Fundação Padre Albino/FAMECA/São Paulo;

Professor e Coordenador Científico do Curso Nacional de Pós-Graduação em Nutrologia da Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN).

Apresentação

Caro assinante

Com esse primeiro módulo do volume 2, o PECNutro começa o seu segundo ano. Durante 2019, quando lançamos este projeto, tivemos excelentes feedbacks de todos os colegas que aderiram. Reforçamos as fortalezas e buscamos corrigir as fragilidades.

Assim, agora em 2020, temos um PECNutro ainda melhor! E já começamos com um tema de elevado interesse para a Nutrologia: as dislipidemias.

Convidamos o Dr. Nairo para escrever sobre o diagnóstico em todas as faixas etárias. Dr. Fernando Valente discorreu sobre a abordagem do paciente diabético com dislipidemia. Por fim, Dr. José Ernesto encerrou o módulo com o tratamento farmacológico.

Aproveite bem esse material!

Desejamos que ele seja bastante útil para sua prática diária.

Um abraço

Prof. Dr. Carlos Alberto Nogueira-de-Almeida
Coordenador do PECNutro

Sumário

Diagnóstico nas diferentes faixas etárias	13
Introdução.....	15
Metabolismo das lipoproteínas	15
O processo da aterogênese ²	17
Parâmetros bioquímicos para avaliação do risco cardiovascular.....	18
Colesterol total.....	18
HDL-colesterol.....	18
LDL-colesterol.....	19
Não-HDL-colesterol	20
VLDL-colesterol	20
Triglicérides	20
Apolipoproteínas	21
Lipoproteína (a) ou Lp(a)	21
Proteína-C reativa ultrasensível	22
Diagnóstico nas diferentes faixas etárias	22
Adultos maior que 20 anos	22
Idosos	24
Crianças e adolescentes ²	24
Hipercolesterolemia familiar.....	26
Variação biológica.....	26
Orientações para preparo do paciente para a coleta de sangue.....	27
A flexibilização do jejum para a coleta do perfil lipídico	28
Uso do torniquete na punção venosa.....	30
Referências bibliográficas	30

Abordagem no paciente diabético	33
Epidemiologia	35
Fisiopatologia	36
Triagem/Diagnóstico.....	37
Modificação do estilo de vida.....	39
Estratificação de risco cardiovascular	41
Tratamento farmacológico/Alvos terapêuticos.....	44
Segurança das estatinas / Complicações do tratamento	47
Referências bibliográficas	51
Tratamento farmacológico.....	54
Introdução.....	57
Etiologia e fisiopatologia.....	58
Quem deve ter a dosagem de lipídios séricos	62
Quem deve ser tratado e quais são os valores de referência a serem atingidos durante o tratamento	64
Tratamento dietético.....	65
Tratamento medicamentoso.....	68
Estatinas	68
Fibratos	71
Ácido nicotínico	72
Ezetimibe	72
Resinas sequestradoras de ácidos biliares	72
Inibidores da PCSK-9	73
Associação de medicamentos	74
Referências bibliográficas	75



Diagnóstico nas diferentes faixas etárias

Nairo Massakazu Sumita

Introdução

A dislipidemia é uma condição clínica extremamente comum na população geral, e considerada um dos principais fatores de risco para a doença cardiovascular.^{1,2} Os estudos que avaliaram o impacto do tratamento sobre o risco cardiovascular se basearam na análise do perfil lipídico, o qual do ponto de vista clínico é definido pelas determinações do colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, não-HDL-colesterol, VLDL-colesterol e triglicérides.^{1,2} Inúmeros outros parâmetros complementares para avaliação do risco cardiovascular são descritos na literatura, dentre os quais citaremos a utilidade das determinações das apolipoproteínas, lipoproteína (a) ou Lp(a) e da proteína-C reativa ultrasensível.

Metabolismo das lipoproteínas

Após ingestão, as gorduras provenientes da dieta são absorvidas pelas células intestinais e sofrem um rearranjo para produção da molécula lipoproteica denominada de quilomícrons. Os quilomícrons são secretados para o sistema linfático e alcançam a circulação através do ducto torácico. Na circulação, os quilomícrons sofrem hidrólise por ação da enzima lipase lipoproteica. Esta enzima encontra-se presente na superfície endotelial de capilares do tecido adiposo e músculos. A ação da lipase lipoproteica retira parte dos ácidos graxos, glicerol e colesterol não esterificado da superfície dos quilomícrons. Na sequência, os ácidos graxos são capturados pelas células musculares e pelos adipócitos. Após perder parte do seu conteúdo lipídico transformam-se em remanescentes de quilomícronsos quais são retirados da circulação pelo fígado.

O fígado realiza um novo rearranjo das gorduras armazenadas e sintetiza uma nova molécula lipoproteica denominada de VLDL-colesterol, ou lipoproteína de muita baixa densidade. O VLDL-colesterol, à semelhança dos quilomícrons, apresentam elevado conteúdo de triglicérides e contém a apolipoproteína B100

(ApoB100). O VLDL-colesterol é produzido e secretado pelo fígado, sendo liberado na circulação periférica. O VLDL-colesterol é então hidrolisado pela lipase lipoproteica e os ácidos graxos distribuídos para os diferentes órgãos e tecidos sendo armazenados ou rapidamente utilizados. A perda de conteúdo lipídico do VLDL-colesterol dá origem às lipoproteínas de densidade intermediária (IDL-colesterol) e, na sequência, a lipoproteína de baixa densidade ou LDL-colesterol.

O LDL-colesterol é composto essencialmente de colesterol e pela ApoB100. O LDL-colesterol é retirado da circulação pelo fígado ou pelos órgãos e tecidos periféricos pelos receptores de LDL-colesterol. No interior das células, o colesterol pode sofrer processo de esterificação para fins de depósito mediada pela enzima Acil-CoA:colesterila aciltransferase (ACAT). O grau de expressão dos receptores de LDL-colesterol nos hepatócitos determina a concentração de colesterol no sangue e depende da atividade da enzima hidroximetilglutaril coenzima A (HMGCoA) redutase, enzima responsável pela síntese intracelular do colesterol hepático. O mecanismo de ação das estatinas caracteriza-se pela inibição da ação da HMG-CoA redutase resultando na diminuição da síntese intracelular do colesterol, constituindo-se no princípio farmacológico no tratamento da hipercolesterolemia. A queda do conteúdo intracelular do colesterol induz um aumento da expressão dos receptores de LDL-colesterol nos hepatócitos e a maior captura de LDL-colesterol circulante. A pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) é uma protease expressa predominantemente pelo fígado, intestino e rins, sendo capaz de inibir a reciclagem dos receptores de LDL-colesterol de volta à superfície celular, resultando em menor número de receptores e aumento dos níveis plasmáticos de LDL-colesterol. A inibição da PCSK9 bloqueia a degradação dos receptores de LDL-colesterol, aumentando a retirada do LDL-colesterol da circulação.²

A lipoproteína de alta densidade ou HDL-colesterol é formada principalmente no fígado e também no intestino. O colesterol

livre do HDL-colesterol é esterificado por ação da enzima lecitina colesterol aciltransferase (LCAT). A apolipoproteína AI (ApoA-I) é a principal proteína do HDL-colesterol sendo um cofator da enzima LCAT. O processo de esterificação do colesterol é fundamental para estabilização e transporte do HDL-colesterol no plasma. O HDL-colesterol transporta o colesterol dos tecidos periféricos para o fígado, sendo que o processo é denominado transporte reverso do colesterol.

O processo da aterogênese²

A aterosclerose é um processo dinâmico que se inicia a partir da agressão do endotélio vascular, disfunção endotelial e uma resposta inflamatória à lesão mediada por citocinas específicas com produção da proteína-C reativa pelo fígado.

Diversos fatores tais como dislipidemia, diabetes, tabagismo e hipertensão, são capazes de agredir o endotélio vascular resultando na disfunção endotelial. O resultado final é a ligação ao endotélio de monócitos e células T, a migração dessas células ao espaço subendotelial com iniciação e perpetuação da resposta inflamatória vascular local. No subendotélio, os monócitos transformam-se em macrófagos. A disfunção endotelial aumenta a permeabilidade da íntima às lipoproteínas plasmáticas, favorecendo a retenção e oxidação destas no espaço subendotelial. Os macrófagos captam os lipídios oxidados e se transformam em células espumosas, os quais constituem o principal componente das estrias gordurosas, consideradas como sendo as lesões macroscópicas iniciais da aterosclerose. Uma vez ativados, os macrófagos são, em grande parte, responsáveis pela progressão da placa aterosclerótica por meio da secreção de citocinas que amplificam a inflamação. A produção de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos induz a migração de células musculares lisas da camada média do endotélio vascular. Vários fatores promovem a replicação de células musculares lisas e o aumento da produção de matriz extracelular densa. O resultado é a

formação da placa aterosclerótica constituída por uma placa fibrosa subendotelial composta por células musculares lisas da íntima, circundadas por tecido conjuntivo e lipídios intra e extracelulares.

As placas ateroscleróticas podem ser estáveis ou instáveis. As placas estáveis regridem, permanecem estáticas ou crescem lentamente ao longo de décadas até que provoquem estenose ou oclusão.

As placas instáveis apresentam atividade inflamatória intensa e estão sujeitas à ruptura espontânea. A ruptura da placa expõe material lipídico altamente trombogênico, levando à formação de um trombo. Este processo, também conhecido por aterotrombose, é um dos principais determinantes das manifestações clínicas da aterosclerose como, por exemplo, o infarto agudo do miocárdio. Assim, a maioria dos eventos clínicos resulta da ruptura das placas instáveis.

Parâmetros bioquímicos para avaliação do risco cardiovascular

Colesterol total

O colesterol tem importante função fisiológica no organismo como precursor dos hormônios esteroidais, dos ácidos biliares e da vitamina D. Além disso, é importante constituinte das membranas celulares. Do ponto de vista clínico a avaliação do colesterol total tem por finalidade mensurar o risco cardiovascular sendo recomendada pelos programas de rastreamento populacional.

HDL-colesterol

O HDL-colesterol é sintetizado no fígado e o intestino e tem por função transportar o colesterol residual da periferia para o fígado. Os estudos demonstram uma correlação inversa entre os níveis séricos de HDL-colesterol e a doença cardiovascular.

LDL-colesterol

O LDL-colesterol deriva do VLDL-colesterol que é sintetizado no fígado. Esta lipoproteína é responsável pelo transporte do

colesterol a partir do fígado para a periferia do organismo, onde serão internalizados e utilizados pelas células como fonte de energia ou para incorporação à estrutura celular. A relação entre os níveis elevados do LDL-colesterol e aumento do risco cardiovascular está muito bem definida.

O LDL-colesterol é o principal alvo da terapia na hipercolesterolemia. Os estudos prospectivos mostraram que altas concentrações séricas de LDL-colesterol são um importante fator de risco para doença cardiovascular.

O valor do LDL-colesterol pode ser obtido através da fórmula de Friedewald³ onde:

LDL-colesterol = Colesterol total - (HDL-colesterol + triglicérides/5).

A divisão do valor de triglicérides por 5, estima o nível do VLDL-colesterol. Esta fórmula é aplicável somente quando o nível de triglicérides está abaixo de 400 mg/dL.³

Recentemente foi introduzido um novo cálculo do VLDL-colesterol proposto por Martin et al.⁴, onde o fator que divide o valor dos triglicérides é variável conforme estabelecido numa tabela que correlaciona os níveis de triglicérides e não-HDL-colesterol. Esta nova sistemática permite o cálculo do LDL-colesterol mesmo para os valores de triglicérides acima de 400 mg/dL.^{2,4}

O LDL-colesterol pode também ser dosado diretamente por meio de ensaio enzimático colorimétrico. No entanto, o principal problema observado na dosagem direta do LDL-colesterol é a grande variação nos resultados, o qual pode chegar a nível de 30% entre os diferentes ensaios disponíveis, fato que dificulta a interpretação dos resultados obtidos por este método.

Não-HDL-colesterol

A utilização do não-HDL-colesterol também é um parâmetro útil para avaliação das dislipidemias, principalmente nos pacientes com nível de triglicérides acima de 400 mg/dL.

O não-HDL-colesterol é útil para avaliação do número total de partículas aterogênicas no plasma (VLDL-colesterol + IDL-colesterol + LDL-colesterol) e se correlaciona com os níveis de apolipoproteína B. O não-HDL-colesterol é calculado pela seguinte equação:

$$\text{Não-HDL-colesterol} = \text{Colesterol total} - \text{HDL-colesterol.}$$

O cálculo do não-HDL-colesterol fornece melhor estimativa do risco cardiovascular, principalmente nos pacientes com hipertrigliceridemia.²

VLDL-colesterol

O VLDL-colesterol é sintetizado pelo fígado e transporta principalmente os triglicérides do fígado para as células periféricas. Na circulação sofre a ação da lipase lipoproteica que promove a hidrólise parcial do seu conteúdo de triglicérides, originando a lipoproteína de densidade intermediária (IDL-colesterol) que é rapidamente transformado em LDL-colesterol.

Triglicérides

Os triglicérides oriundos da dieta são absorvidos a nível intestinal e são incorporados aos quilomicrons. Esta lipoproteína inicialmente circula pela via linfática e alcançam a circulação sistêmica pelo duto torácico ao nível da veia cava superior e direcionados para o fígado onde são internalizados. Níveis elevados de triglicérides estão frequentemente associados a baixos níveis de HDL-colesterol e altos níveis de partículas de LDL-colesterol pequenas e densas, os quais são potencialmente aterogênicos.

Valores elevados de triglicérides na fase pós-prandial é indicador de risco aumentado para eventos cardiovasculares.^{2,5}

Apolipoproteínas

A apolipoproteína B (Apo B) é a principal proteína presente nas lipoproteínas VLDL-colesterol, IDL-colesterol, LDL-colesterol e Lp(a), na proporção de uma partícula de ApoB por cada partícula de lipoproteína. A dosagem da ApoB é útil para a medida indireta de

todas as partículas aterogênicas presentes na corrente sanguínea, à semelhança da fração não-HDL-colesterol.²

A apolipoproteína A-1 (Apo A-1) é a principal proteína no HDL-colesterol e fornece uma boa estimativa da concentração de HDL-colesterol. A relação entre as Apos B e A-1 é útil como indicador para avaliação do risco cardiovascular.

Valores de referência:

Apolipoproteína A-1

- Sexo masculino: 90 - 170 mg/dL

- Sexo feminino: 107 - 214 mg/dL

Apolipoproteína B

-Sexo masculino: 56 - 162 mg/dL

-Sexo feminino: 51 - 171 mg/dL

Relação ApoB / Apo A-1

- Sexo masculino: até 0,9

- Sexo feminino: até 0,8

Lipoproteína (a) ou Lp(a)

A Lp(a) é um marcador complementar para a avaliação do risco cardiovascular. O nível plasmático de Lp(a) é, em grande parte, determinado geneticamente. A dosagem do Lp(a) deve ser considerada em pessoas com alto risco para doença cardiovascular ou com história familiar de doença aterotrombótica ou na hipercolesterolemia familiar.

Valor de referência: Até 75 nmol/L

Proteína-C reativa ultrassensível

A proteína-C reativa é uma proteína de fase aguda produzida no fígado em resposta a produção de citocinas e fatores de crescimento durante lesão tecidual, inflamação ou infecção. A

elevação da concentração de proteína-C reativa, mesmo dentro do intervalo referencial, está associada ao aumento de risco para futuros eventos de doença coronariana em homens e mulheres.⁶ Para que a proteína-C reativa possa ser utilizada como marcador de risco cardiovascular, a dosagem deve ser realizada utilizando métodos ultrasensíveis, como por exemplos a nefelometria e turbidimetria.

Valores de referência: Estratificação de risco para doença cardiovascular através da proteína- C reativa ultrasensível (6):

Menor que 1,0 mg/L (0,1 mg/dL): risco baixo

De 1,0 a 3,0 mg/L (0,1 a 0,3 mg/dL): risco médio

Maior que 3,0 mg/L (0,3 mg/dL): risco alto

Diagnóstico nas diferentes faixas etárias

Adultos maior que 20 anos

Em geral, as diretrizes recomendam que adultos com idade maior que 20 anos tenham seu perfil lipídico checado pelo menos a cada 4-6 anos.¹ Níveis lipídicos devem ser considerados em conjunção com outros fatores de risco para adequada avaliação de risco cardiovascular e definição de metas e estratégias de tratamento. Caso o perfil lipídico esteja na faixa desejável, as medidas lipídicas e avaliação dos fatores de risco devem ser realizadas a cada cinco anos, ou antes com base no julgamento clínico.¹

A interpretação do resultado do perfil lipídico coletado com ou sem jejum de 12 horas para adultos maiores que 20 anos estão descritos na tabela 1.²

Tabela 1. Valores referenciais do perfil lipídico (com e sem jejum de 12 horas) para adultos com idade maior que 20 anos.²

Lípides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)	Categoria referencial
Colesterol total*	< 190	< 190	Desejável
HDL-colesterol	> 40	> 40	Desejável
Triglicérides**	< 150	< 175	Desejável

*Colesterol total maior que 310 mg/dL pode ser indicativo de hipercolesterolemia familiar, se excluídas as dislipidemias secundárias.

**Quando os níveis de triglicérides estiverem acima de 440 mg/dL (sem jejum), o médico solicitante fará outra prescrição para a avaliação de triglicérides com jejum de 12 horas. Este será considerado um novo exame de triglicérides pelo laboratório clínico.²

Em relação ao LDL-colesterol e não-HDL-colesterol estabeleceu-se valores de alvo terapêutico conforme a categoria de risco para a doença cardiovascular conforme descrito na tabela 2.^{2,5}

Tabela 2. Valores de alvo terapêutico para LDL-colesterol e não-HDL-colesterol conforme avaliação de risco cardiovascular estimado pelo médico solicitante do perfil lipídico para adultos com idade maior que 20 anos.^{2,5}

Lípides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)	Categoria de risco
LDL-colesterol	< 130	< 130	Baixo
	< 100	< 100	Intermediário
	< 70	< 70	Alto
	< 50	< 50	Muito alto
Não-HDL-colesterol	< 160	< 160	Baixo
	< 130	< 130	Intermediário
	< 100	< 100	Alto
	< 80	< 80	Muito alto

É sempre importante ressaltar que a definição acerca da coleta do perfil lipídico com ou sem jejum de 12 horas é definido pelo médico, sendo que as Sociedades Científicas sugerem que o paciente seja orientado e que a instrução conste no pedido médico.

Idosos

Os níveis de colesterol aumentam gradativamente com a idade, da puberdade até 65 anos e, na sequência, apresentam tendência de queda discreta nos homens e tendem a se estabilizar nas mulheres.^{2,7} A queda pode ser explicada por uma redução na síntese de LDL-colesterol por diminuição da função hepática.⁷

No idoso raramente ocorrem grandes elevações de colesterol total, triglicérides e LDL-colesterol. No entanto, observa-se, com frequência, as dislipidemias secundárias ao hipotireoidismo, diabetes mellitus, intolerância à glicose, obesidade, síndrome nefrótica e uso de medicamentos, como diuréticos tiazídicos e bloqueadores beta-adrenérgicos não seletivos.

A partir dos dados da literatura é razoável concluir que após os 65 anos de idade, o aumento dos lípides no sangue se torna uma causa de baixa relevância como fator de risco para doença cardiovascular, sendo que após 75 anos o seu valor preditivo é praticamente nulo.⁸

Assim, o tratamento da dislipidemia no idoso deve considerar o estado geral e mental do paciente, as condições socioeconômicas, o apoio familiar, as comorbidades presentes e os outros fármacos em uso, que podem interagir com os hipolipemiantes e, assim, influenciar na adesão e na manutenção da terapêutica.²

Crianças e adolescentes²

A dosagem sérica do perfil lipídico em crianças, quando houver indicação, deve ocorrer a partir dos 2 anos de idade, pois, até esta idade, há a necessidade de maior ingestão de gorduras para a mielinização.

A avaliação do perfil lipídico em crianças entre 2 e 10 anos são indicadas nas seguintes situações:

- Na presença de pais ou avós com história de doença arterial isquêmica precoce (homens que desenvolveram doença arterial isquêmica antes dos 55 anos e mulheres com menos de 65 anos).
- Na presença de pais com colesterol total superior a 240 mg/dL.
- Quando apresentam outras doenças ou fatores de risco para aterosclerose. As doenças consideradas de alto risco

são: diabetes mellitus, doença renal crônica, transplante cardíaco ou renal, doença de Kawasaki com aneurismas.

- Quando são portadoras de doenças que cursam com dislipidemia: Síndrome da imunodeficiência humana, colestases crônicas, hipotireoidismo, síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, obesidade, doenças inflamatórias crônicas, diabetes mellitus, doenças de depósito e lipodistrofias.
- Quando utilizam medicamentos que alteram o perfil lipídico: ácido valproico, betabloqueador, anticoncepcionais, corticoesteroides, nutrição parenteral, amiodarona, isotretinoína e antipsicóticos.
- Quando possuem manifestações clínicas de dislipidemias: xantomas, xantelasma, arco corneal, dores abdominais recorrentes e pancreatite.
- Na suspeita de dislipidemia de causa genética: hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia combinada familiar, hipertrigliceridemia severa familiar.

Na tabela 3 estão descritos os valores de referência para lípidos e lipoproteínas em crianças e adolescentes, com e sem jejum.^{2,5}

Tabela 3. Valores de referência para lípidos e lipoproteínas em crianças e adolescentes.^{2,5}

Lípidos	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)
Colesterol total	< 170	< 170
HDL-C	< 45	< 45
Triglicérides (0-9 anos)	< 75	< 85
Triglicérides (10-19 anos)	< 90	< 100
LDL-C	< 110	< 110

Hipercolesterolemia familiar

Na avaliação do colesterol total deve ser considerada a possibilidade de hipercolesterolemia familiar, se excluídas as dislipidemias secundárias, quando os valores de colesterol total for igual ou maior que 310 mg/dL em adultos, ou maior ou igual a 230 mg/dL para crianças e adolescentes.² Os pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar apresentam 20 vezes mais risco de morte precoce por doença cardiovascular.²

Variação biológica

A variação biológica é uma “variação natural” e decorrente de mecanismos fisiológicos próprios do indivíduo, independente de variáveis pré-analíticas. É importante reconhecer que estas variações biológicas podem ser significativas e ocorrem mesmo na ausência de doença.⁸

A variação biológica intraindividual é um fator de grande relevância a ser considerada na interpretação dos resultados do perfil lipídico, particularmente quando o paciente apresentar valores próximos ao limite de tomada de decisão clínica.

A variação biológica intraindividual, expressa pelo coeficiente de variação, pode ser de 5 a 10% para o colesterol total e em torno de 20% a 25% para os triglicérides.^{10,11}

Os pacientes que apresentarem valores inesperadamente alterados no perfil lipídico devem ter os seus resultados confirmados com uma nova coleta de sangue.

Orientações para preparo do paciente para a coleta de sangue

Algumas orientações previamente a coleta de sangue são recomendadas.^{2,12}

- O perfil lipídico deverá ser realizado em indivíduos com um estado metabólico estável.
- A dieta habitual e o peso devem ser mantidos por pelo menos duas semanas antes da realização do exame.
- Após qualquer doença, particularmente infecciosas, ou cirurgia em geral, o perfil lipídico poderá estar temporariamente comprometido. Nesta situação, recomenda-se aguardar pelo menos oito semanas para a coleta de sangue, sob o risco de os resultados não refletirem o perfil lipídico de base do paciente.
- Durante a gestação e até o 3º mês do puerpério, os valores do perfil lipídico podem se apresentar elevados. Desse modo, recomenda-se a dosagem três meses após o parto.
- Atividade física vigorosa e extenuante deve ser evitada nas 24 horas que antecedem o exame.
- Realizar as dosagens sempre que possível no mesmo laboratório para minimizar o efeito da variabilidade analítica.
- Evitar a ingestão de álcool nas 72 horas que antecederem a coleta do sangue. O álcool pode induzir elevação transitória dos níveis de triglicérides.
- A questão da necessidade ou não do jejum de 12 horas para coleta do perfil lipídico ainda vem sendo discutido pela comunidade médica internacional, inclusive no Brasil.

Na Europa alguns países passaram a abolir a necessidade do jejum para a coleta do perfil lipídico, a partir da publicação de uma diretriz acerca do tema.¹³

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou o documento denominado “Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017”,² onde introduziu o conceito da flexibilização do jejum para a coleta do perfil lipídico. Nesta condição foram estabelecidos valores de

referência diferenciados para a coleta com e sem jejum somente para o triglicérides pois, sabidamente, os níveis sanguíneos de colesterol total e as respectivas frações não sofrem influência do jejum.

A flexibilização do jejum para a coleta do perfil lipídico

Em 2016 a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) - Departamento de Aterosclerose, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML), a Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC), a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), lançaram um documento denominado "Consenso Brasileiro para a Normatização da Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico", com a finalidade de estabelecer os critérios para a flexibilização do jejum para a avaliação do perfil lipídico.¹⁴

No ano de 2017 a Sociedade Brasileira de Cardiologia lançou o documento denominado "Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017", ratificando os conceitos mais recentes sobre a flexibilização do jejum.²

Segundo ambos os documentos a revisão acerca da necessidade ou não do jejum para determinação do perfil lipídico, composto pelos exames de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, não-HDL-colesterol e triglicérides, basearam-se nas seguintes motivações:

- **Primeiro:** O estado alimentado predomina durante a maior parte do dia, estando o paciente mais exposto aos níveis de lípidos nestas condições em comparação com o estado de jejum, representando mais eficazmente seu potencial impacto no risco cardiovascular.
- **Segundo:** As dosagens no estado pós-prandial são mais práticas, viabilizando maior acesso do paciente ao laboratório, com menor perda de dias de trabalho, abandono de consul-

tas médicas por falta de exames e maior acesso à avaliação do risco cardiovascular.

- **Terceiro:** A coleta no estado pós-prandial é mais segura em diversas situações, seja no paciente com diabetes mellitus usando insulina, cujo risco de hipoglicemia pelo jejum prolongado pode causar acidentes de trânsito, nas gestantes, nas crianças e nos idosos, minimizando intercorrências e aumentando a adesão para realizar exames e o comparecimento às consultas médicas.
- **Quarto:** As determinações de colesterol total, HDL-colesterol, não-HDL-colesterol e LDL-colesterol não diferem significativamente se realizadas no estado pós-prandial ou no estado de jejum. Há aumento nos níveis de triglicérides no estado alimentado, porém este aumento é pouco relevante desde que se considere uma refeição usual não sobrecarregada em gordura, havendo a possibilidade de se ajustar os valores de referência.
- **Quinto:** Com o jejum flexível para o perfil lipídico há maior amplitude de horários, reduzindo assim o congestionamento nos laboratórios, especialmente no início da manhã, com mais conforto para o paciente.
- **Sexto:** Com os avanços tecnológicos nas metodologias diagnósticas, os principais ensaios disponíveis mitigaram as interferências causadas pela maior turbidez nas amostras, decorrentes de elevadas concentrações de triglicérides.

Uso do torniquete na punção venosa

Durante o processo de coleta de sangue, a aplicação do torniquete por mais de um minuto pode induzir a hemoconcentração com elevação de cerca de 5% no colesterol total. Se a aplicação do torniquete ultrapassar 5 minutos, esta elevação pode alcançar níveis de 10 a 15%.^{2,5}

Referências bibliográficas

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2-Supl.1):1-76.
3. Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18(6):499-502.
4. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA*. 2013; 310(19): 2061-681.
5. Ferreira, CES. Avaliação laboratorial das dislipidemias. In: Andriolo A. Manual da residência de medicina laboratorial. Barueri (SP), Manole. p.52-61, 2019.
6. Aguiar FJB, Ferreira-Júnior M, Sales MM, Cruz-Neto LM, Fonseca LAM, Sumita NM, Duarte NJC, Lichtenstein A, Duarte AJS. C-reactive protein: clinical applications and proposals for a rational use. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2013; 59(1):85-92.
7. Félix-Redondo FJ, Grau M, Fernández-Bergés D. Cholesterol and cardiovascular disease in the elderly. *Facts and Gaps. Aging Dis*. 2313; 4(3): 154–169.
8. Beckett N, Nunes M, Bulpitt C. Is it advantageous to lower cholesterol in the elderly hypertensive? *Cardiovasc Drugs Ther*. 2000;14(4):397-405.
9. Kroll MH. Evaluating sequential values using time-adjusted biological variation. *Clin Chem Lab Med*. 2002; 40(5):499-504.
10. Hegsted DM, Nicolosi RJ. Individual variation in serum cholesterol levels. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987; 84(17):6259-61.
11. Westgard QC. Desirable Biological Variation Database specifications. [Acesso em: 23 fev. 2020]. Disponível em: <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>
12. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Acesso em: 23 fev. 2020]. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2001/77Supl-III/Dislipidemia.pdf>
13. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert R, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *European Heart Journal*. 2016; 37(25): 1944-58.

14. Associação Brasileira de Medicina Diagnóstica, Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, Sociedade Brasileira de Cardiologia - Departamento de Aterosclerose, Sociedade Brasileira de Diabetes, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial. Consenso Brasileiro para a Normatização da Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico, 2016. [Acesso em: 22 fev 2020]. Disponível em: http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/consenso_jejum_dez2016_final.pdf

A faint, light gray outline of a human figure is positioned on the right side of the page. The figure is stylized, with a circular head and elongated limbs, suggesting a person with arms raised or in a dynamic pose. The outline is composed of thin, continuous lines.

Abordagem no paciente diabético

Fernando Valente

Do mesmo modo, o DM está intimamente ligado à DCVA, tanto pela hiperglicemia per se⁸, como também pela resistência à insulina⁹ e comorbidades ligadas a ela¹⁰. Para o indivíduo com DM e DCVA clínica (doença aterosclerótica clínica ou DACL), esse risco é ainda maior¹¹. A concomitância do DM com outros fatores de risco para DCVA, como dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), tabagismo, obesidade e transtornos psicossociais potencializa em muitas vezes o risco de ter o primeiro infarto agudo do miocárdio (IAM) (10). No entanto, para o paciente com DM2 sem os principais fatores de risco para DCVA (Hb glicada $\geq 7\%$, pressão arterial $\geq 140 \times 80$ mmHg, LDL ≥ 97 mg/dL, albuminúria ou tabagismo) ou com os mesmos fatores controlados, o risco de IAM e de mortalidade se assemelha à população sem DM pareada por sexo, idade e região¹².

Fisiopatologia

A alteração lipídica mais comum no paciente com DM2 é a hipertrigliceridemia com HDL baixo. A resistência periférica à insulina e a ineficácia da ação da insulina no tecido adiposo promovem a lipólise com consequente degradação dos triglicerídeos em ácidos graxos e glicerol. Esses ácidos graxos, chegando ao fígado em grande quantidade, formam VLDL, que é a lipoproteína responsável pelo transporte dos triglicerídeos. Apesar dos níveis eventualmente normais de LDL, essas partículas no indivíduo com DM são pequenas e densas e, portanto, mais aterogênicas.

Pacientes com DM1 bem controlados não apresentam habitualmente hipertrigliceridemia e HDL baixo, achado característico de pacientes com DM2. Na realidade, eles apresentam HDL tipicamente mais elevado, comparado aos de indivíduos sem DM. Entretanto, a redução de fosfolípidos do HDL poderia comprometer sua função no transporte reverso de colesterol, tornando-o disfuncional¹³.

Se por um lado o mau controle glicêmico pode elevar os níveis de triglicérides e, em menor grau, os de colesterol total e LDL, a melhora dos níveis de glicose pode corrigir essas anormalidades. Em

um estudo longitudinal em pessoas com DM1, a cada 1% a menos de Hb glicada, ocorreu uma queda de 2.2% (3.87 mg/dL) nos níveis de colesterol e 8% (7.1 mg/dL) nos de triglicérides. Além disso, a dose aumentada de insulina foi independentemente associada a níveis mais altos de triglicérides¹⁴.

É importante destacar que cerca de um terço dos pacientes com DM1 estão acima do peso, o que poderia piorar ainda mais o seu risco de DCVA ao aumentar a resistência à insulina com consequente alteração do perfil lipídico¹⁵. A presença de albuminúria e a duração do diabetes maior do que 15 anos se configuram em fatores de risco significativos para DCVA.

Triagem/Diagnóstico

Os níveis de LDL podem ser estimados a partir da equação de Friedwald: $LDL = (Colesterol\ total - HDL) - TG/5$. Esse método é válido apenas para valores obtidos durante o jejum, perdendo progressivamente a acurácia se TG estiverem acima 200 mg/dL e ficando inválido quando acima de 400 mg/dL.

Em pacientes com DM1, o processo aterosclerótico se inicia na infância e dados observacionais sugerem que podem desenvolver DCVA subclínica (doença aterosclerótica subclínica ou DASC) na primeira década de doença. Desse modo, a dosagem do perfil lipídico nessas crianças deve ser feita já a partir dos 2 anos de idade, após ser atingido um bom controle glicêmico. Se o LDL estiver abaixo de 100 mg/dL, sugere-se uma nova triagem entre 9 e 11 anos de idade, mantendo-se a periodicidade de 3 anos caso o LDL permaneça abaixo de 100 mg/dL¹⁶.

De acordo com a diretriz da American Diabetes Association (ADA), para pacientes com DM2 que não estão em uso de estatina ou outros hipolipemiantes, recomenda-se a dosagem de colesterol total e frações (LDL, HDL, VLDL) e triglicérides ao diagnóstico de diabetes e, pelo menos, a cada 5 anos para os pacientes com menos

de 40 anos de idade, ou mais precocemente, se necessário. Para os indivíduos com 40 anos ou mais, pelo menos a cada 3 anos. No caso de hipertrigliceridemia, torna-se útil o cálculo do colesterol não-HDL, que é igualmente forte ou até superior ao LDL como preditor de risco nesses casos. Ele pode ser obtido ao se subtrair o HDL do valor de colesterol total¹⁷.

Já os pacientes que estão em tratamento farmacológico, deve-se monitorizar o perfil lipídico 4 a 12 semanas após a introdução do medicamento e a cada aumento de dose, fazendo-se uma dosagem anual ou mais precoce para checar aderência¹⁸. A American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) e a American College of Endocrinology (ACE) consideram adequada a triagem anual para dislipidemia para pacientes adultos com DM2. Para os pacientes tratados, a recomendação é reavaliar 6 semanas após a introdução do tratamento hipolipemiante e, após estabilização da terapêutica, a cada 6 a 12 meses. A monitorização pode ser mais precoce se houver descompensação do DM, introdução de algum medicamento que afete os níveis lipídicos (Tabela 1), progressão da doença aterosclerótica, ganho de peso considerável, piora inesperada nos parâmetros lipídicos, surgimento de um ou mais fatores de risco cardiovascular (FRCV)¹⁷.

Tabela 1. Dislipidemia secundária a medicamentos, adaptada da referência 19.

Medicamento	Colesterol total	Triglicérides	HDL
Diuréticos	–	↑	↓
Beta bloqueadores	–	↑	↓
Anticoncepcionais	↑	↑	–
Corticosteróides	↑	↑	–
Anabolizantes	↑	–	↓
Inibidores de protease	↑	↑↑↑	–
Isotretinoína	↑	↑	↑
Ciclosporina	↑	↑↑	↑
Estrógenos	–	→ ↑	→ ↓
Progestágenos	–	→ ↑	→ ↓
Tibolona	–	–	↓↓

A dislipidemia pode ainda ser secundária a um estilo de vida inadequado ou a algumas doenças, exemplificadas na Tabela 2¹⁹.

Tabela 2. Causas secundárias de dislipidemia, adaptada da referência 19

Medicamento	Colesterol total	Triglicérides	HDL
Insuficiência renal crônica/ Síndrome nefrótica	↑	-	↑
Hepatopatia crônica	↑ a ↑↑↑↑	↑↑ ou ↓	Normal ou leve ↑
DM2	-	↓	↑
Síndrome de Cushing	↑	-	↑↑
Hipotireoidismo	↑↑	↑ ou ↓	↑
Obesidade	↑	↓	↑↑
Bulimia	↑	-	↑
Anorexia	↑	-	-
Tabagismo	-	↓	-
Etilismo	-	↑	↑
Ingestão excessiva de gordura trans	↑	↓	↑
Sedentarismo	↑	↓	↑

Modificação do estilo de vida

É fundamental que todo paciente com DM tenha um estilo de vida saudável, com controle de peso, atividade física e melhora na alimentação. A distribuição de macronutrientes deve ser baseada em padrões alimentares atuais, preferências e alvos metabólicos. O consumo de fibras dietéticas deve ser de pelo menos a quantidade recomendada para a população geral (mínimo de 14 g a cada 1.000 Kcal); o aumento da ingestão de fibras através de vegetais, legumes, frutas e grãos integrais pode auxiliar no controle glicêmico. A substituição de gordura saturada por insaturada melhora o colesterol total, o LDL e reduz risco cardiovascular²⁰.

Não há um único padrão alimentar recomendado. A dieta mediterrânea pode reduzir a Hb glicada, o risco cardiovascular e os triglicérides; uma dieta vegetariana está associada à redução da Hb glicada, do peso, do LDL e do colesterol não-HDL. A dieta low-carb promove redução da Hb glicada, da pressão arterial, do peso e dos triglicérides e aumenta o HDL; já a dieta low-fat está mais ligada à perda de peso, assim como a dieta DASH, que também promove melhora na pressão arterial (Tabela 3). Para o paciente com DM2 acima do peso, a perda de 5% do peso produz melhora clínica, sendo o alvo ótimo a perda de 15% do peso. Bebidas adoçadas devem ser substituídas por água e a ingestão de álcool diária limitada a não mais de duas unidades para homens e uma para mulheres²⁰.

Tabela 3. Padrões dietéticos e benefícios para a saúde, adaptada da referência 20.

Dietas/ Benefícios	Redução do risco de DM	Redução de Hb glicada	Redução do risco de DCVA	Redução de peso	Redução da pressão arterial
Mediterrânea	√	√	√	-	-
Vegetariana/ vegana	√	√	-	√	-
Low-carb/Very low-carb	-	√	-	√	√
Low-fat	√	-	-	√	-
Very low-fat	-	-	-	√	√
Dieta DASH	√	-	-	√	√
Dieta Paleo	-	-	-	-	-

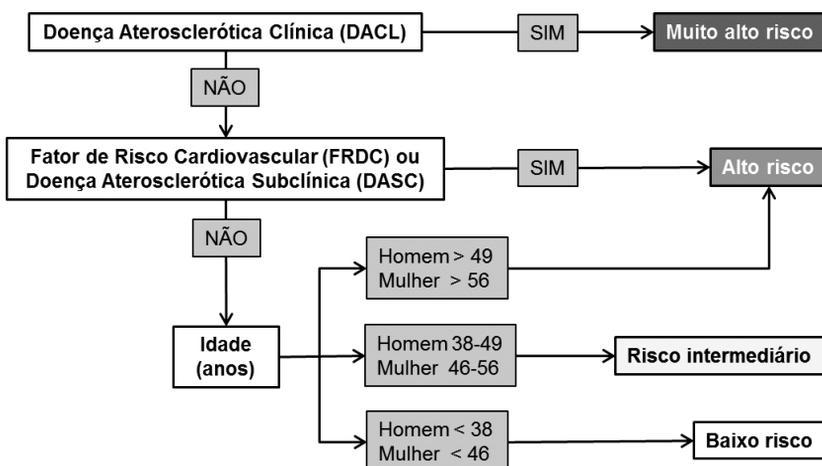
A ingestão excessiva de gordura trans e o sedentarismo, assim como a obesidade, podem aumentar o colesterol total e os TG e reduzir o HDL (Tabela 2). Se o perfil lipídico estiver anormal, a terapia inicial deve englobar a otimização do controle glicêmico, a restrição de calorias provenientes de gordura a 25-30%, gordura saturada para < 7%, colesterol < 200 mg/dia, evitar gordura trans e almejar que 10% das calorias venham de gordura monoinsaturada caso o LDL esteja elevado. Se hipertrigliceridemia associada, deve

haver também uma restrição da ingestão de açúcares e incentivo ao consumo de fontes dietéticas de ômega-3¹⁸.

Estratificação de risco cardiovascular

As metas de tratamento do paciente com DM devem ser individualizadas e adaptadas de acordo com o risco de DCVA. Segundo a diretriz brasileira de prevenção de doença cardiovascular em pacientes com DM, um documento produzido em conjunto pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e de Diabetes (SBD), as pessoas com DM podem ser estratificadas em risco baixo, intermediário, alto ou muito alto (Figura 2). Para defini-lo, deve-se levar em consideração a presença de DACL (Tabela 4), dos FRCV (Tabela 5), de DASC (Tabela 6) e a idade²¹.

Figura 2. Fluxograma para estratificação de risco cardiovascular, adaptado da referência 21.



As taxas de eventos cardiovasculares nos próximos 10 anos para as categorias de risco baixo, intermediário, alto e muito alto são, respectivamente, < 10, 10 a 20, 20 a 30 e > 30%. São classificados

como de muito alto risco os que já tiveram um DACL (Tabela 4), independentemente da idade. Os de alto risco são aqueles sem DACL, porém com FRCV (Tabela 5) ou DASC (Tabela 6) ou com idade acima de 49 anos para homens e acima de 56 anos para mulheres, mesmo que não apresentem FRCV ou DASC.

Tabela 4. Doença aterosclerótica clínica (DACL), adaptada da referência 20.

Doença aterosclerótica clínica (DACL)
Síndrome coronariana aguda - IAM ou angina instável
Angina estável e IAM antigo
AVC aterotrombótico ou ataque isquêmico transitório (AIT)
Insuficiência vascular periférica ou amputação de membro
Revascularização de carótidas, coronárias ou vasos periféricos
Aterosclerose com estenose > 50% em qualquer território vascular

Tabela 5. Fatores de risco cardiovascular (FRCV), adaptada da referência 20.

Considera-se síndrome metabólica (IDF) quando a circunferência abdominal > 90 cm para homens e > 80 cm para mulheres, somado a pelo menos dois dos seguintes fatores: triglicérides > 150 mg/dL, HDL < 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres, pressão arterial (PA) $\geq 130 \times 85$ mmHg ou uso de anti-hipertensivos e glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL ou uso de antidiabéticos.

Fatores de risco cardiovascular (FRCV)
Idade > 49 anos em homens ou > 56 anos em mulheres
Duração do diabetes > 10 anos (e pelo menos 18 anos de idade)
História familiar (parentes de primeiro grau) de doença coronariana prematura (< 55 em homens e < 65 anos em mulheres)
Presença de síndrome metabólica (definida pelo IDF)
HAS tratada ou não tratada
Tabagismo atual ou cessado há menos de 1 ano
Taxa de filtração glomerular estimada < 60 mL/min/1.73 m ²
Albuminúria > 30 mg/g
Neuropatia autonômica cardíaca
Retinopatia diabética

Tabela 6. Doença aterosclerótica subclínica (DASC), adaptada da referência 20.

Doença aterosclerótica subclínica (DASC)
Escore de cálcio coronário (CAC) > 10 U Agatston
Placa carotídea (espessura da íntima-média > 1.5 mm)
Angiotomografia coronariana com uma ou mais placas definidas
Índice tornozelo-braquial (ITB) < 0.9
Aneurisma da aorta abdominal

Quando disponível, o escore de cálcio coronário (CAC) é a modalidade preferida para investigar DASC, pois tem boa associação com DCVA e mortalidade em pessoas com DM e, em estudos com pessoas sem DM, mostrou-se superior na estratificação de risco para DCVA quando comparado à espessura da íntima-média carotídea e ao índice tornozelo-braquial (ITB). O CAC pode ser especialmente útil para reclassificar os pacientes de risco intermediário, já que cerca de um terço deles é realocado em grupos de baixo ou alto risco quando pesquisados²¹⁻²³. A angiotomografia não deve ser solicitada de rotina para pacientes assintomáticos²¹.

Pacientes com aneurisma de aorta abdominal têm elevada morbimortalidade cardiovascular por possuírem fatores de risco e comorbidades comuns aos da DCVA²⁴.

Os de risco baixo e intermediário são os que não tiveram DACL e nem apresentam FRCV ou DASC, sendo diferenciados entre si apenas pela idade. Em estudo retrospectivo com mais de 379 mil pessoas com DM, com média de seguimento de 8 anos, identificou-se a idade de 38 anos para homens e de 46 anos para mulheres como transição de risco baixo para intermediário e de 49 anos para homens e 56 anos para mulheres como marco para alto risco de DCVA²⁵.

Existem algumas diferenças entre diretrizes mundiais, mas a entendimento global é o mesmo: considerar o paciente com DM de risco para DCVA e indicar o tratamento com estatina. Para a AACE/

ACE, os pacientes com DM podem ser classificados em apenas 3 categorias de risco: alto, muito alto ou extremo, que corresponderiam às categorias intermediário, alto e muito alto risco na diretriz brasileira. De acordo com a AACE/ACE, o paciente com DM tem um risco aumentado ao longo da vida, devendo ser estratificado, no caso de prevenção primária, como de alto risco (quando DM sem outros fatores de risco) ou muito alto risco (quando DM com pelo menos mais um fator de risco). O paciente com DM que tem DCVA estabelecida ou doença renal crônica estágios 3 e 4 é considerado como de risco extremo¹⁷.

Tratamento farmacológico/Alvos terapêuticos

A estatina é o fármaco de escolha no tratamento da dislipidemia do paciente com DM por apresentar benefícios inequívocos em estudos clínicos. Sua eficácia em pessoas com DM é tão boa quanto em indivíduos sem DM, independentemente do tipo de DM, da idade (acima de 65 anos ou não), do gênero, de ter tido DCVA previamente e de outras características como índice de massa corporal (IMC), HAS e tabagismo. Para cada 1 mmol/L (39 mg/dL) de redução dos níveis de LDL, ocorre diminuição de 21% de eventos vasculares maiores e de 9% de mortalidade por todas as causas, à custa da redução de 13% na mortalidade vascular²⁶.

Os alvos terapêuticos de LDL e colesterol não-HDL diferem conforme o risco de um evento cardiovascular (Tabela 7).

Tabela 7. Metas de LDL e colesterol não-HDL de acordo com a estratificação de risco de DCVA, adaptada da referência 20.

Categoria de risco	Sem estatina	Em estatina	
	% de redução de LDL	Metas de LDL (mg/dL)	Meta de não-HDL (mg/dL)
Baixo	30-50	< 100	< 130
Intermediário	30-50	< 100	< 130
Alto	> 50	< 70	< 100
Muito alto	> 50	< 50	< 80

A AACE/ACE propõe metas semelhantes de LDL: < 100 mg/dL para o de alto risco, < 70 mg/dL para o de muito alto risco e < 55 mg/dL para o de risco extremo. Como metas secundárias, os alvos de colesterol não-HDL são < 130 para os de alto risco, < 100 para os de muito alto risco e < 80 mg/dL para os de extremo risco¹⁷.

Para o alcance das metas, é importante adequar a potência das estatinas à categoria de risco. Aos pacientes que necessitam de uma redução de 30-50% no LDL, a recomendação é a de prescrever estatina de moderada intensidade. Para uma redução mais significativa (> 50%), deve-se prescrever estatina de alta intensidade (Tabela 8).

Tabela 8. Intensidade das estatinas, adaptada da referência 20.

Estatinas	Redução média esperada de LDL		
	< 30%	Metas de LDL (mg/dL)	Meta de não-HDL (mg/dL)
Sinvastatina	(Baixa intensidade)	30-50%	40 mg + Ezetimiba
Pravastatina	(Moderada intensidade)	> 50%	–
Fluvastatina	(Alta intensidade)	80 mg	–
Atorvastatina	–	10-20 mg	40-80 mg
Rosuvastatina	–	5-10 mg	20-40 mg
Pitavastatina	1 mg	2-4 mg	–
Lovastatina	20 mg	40 mg	–

A decisão de quando iniciar e a determinação das doses das estatinas dependem fundamentalmente da presença dos FRCV. Assim, é razoável iniciar uma estatina de moderada ou alta intensidade, dependendo da presença de FRCV, para pacientes com DM entre 40 e 75 anos de idade que tenham LDL \geq 70 mg/dL, associada à mudança de estilo de vida^{18, 27}. Para indivíduos com DM e mais de 75 anos de idade já em estatina, ela deve ser mantida. Para aqueles que não estiverem em uso de estatina, é razoável prescrevê-la após exposição dos benefícios e riscos para o paciente. Nos pacientes com idade entre 20 a 39 anos com FRCV ou DASC

deve-se considerar o uso de estatina²⁷. Crianças a partir dos 10 anos de idade e adolescentes com DM que mantiverem LDL > 160 mg/dL ou > 130 mg/dL e pelo menos um FRCV, devem receber estatina associada à mudança de estilo de vida e aconselhamento reprodutivo pelo potencial teratogênico da classe, buscando-se metas de LDL < 100 mg/dL, HDL > 35 mg/dL e triglicérides < 150 mg/dL¹⁸.

As diretrizes americanas e brasileiras são unânimes quanto à prevenção secundária, isto é, nos pacientes com DCVA estabelecida. A recomendação nesses casos é de estatina de alta intensidade.

Para os pacientes que não conseguem atingir as metas lipídicas com estatina, uma opção é a associação desta com a Ezetimiba. Em estudo com pessoas recém-acometidas por síndrome coronariana aguda, muitas com DM2, a combinação Sinvastatina e Ezetimiba promoveu redução adicional de LDL e de desfechos cardiovasculares comparada à Sinvastatina isoladamente²⁸. Inibidores de PCSK9 também são opções para indivíduos de alto risco que não atingem as metas apesar do uso de estatina de alta intensidade. A sua utilização, porém, deve passar por uma cuidadosa análise de custo-benefício²¹.

Independente da categoria de risco dos pacientes com DM, as diretrizes recomendam metas para triglicérides abaixo de 150 mg/dL e para HDL maior ou igual a 40 ou 50 mg/dL, para homens e mulheres, respectivamente.

Em pacientes com DM e hipertrigliceridemia moderada (de 150 a < 500 mg/dL), recomenda-se a modificação de estilo de vida, perda de peso, avaliação de causas secundária, como descontrole glicêmico, insuficiência renal ou hepática ou hipotireoidismo (Tabela 2) ou medicamentos (Tabela 1). A permanência em níveis elevados pode ser considerada um fator de risco e indicar a necessidade de iniciar ou intensificar o tratamento com estatina²⁷.

Embora o benefício de tratar diretamente os triglicérides permaneça incerto, alguns estudos sugerem que possa haver alguma vantagem para grupos específicos. Homens com HDL baixo e triglicérides elevados, com ou sem DM, tiveram redução

de eventos cardiovasculares com Genfibrozila em relação ao grupo placebo²⁹. Em um estudo maior, o Fenofibrato não reduziu complicações cardiovasculares quando comparado ao placebo, embora tenha resultado em diminuição da albuminúria, hemorragia vítrea e redução da progressão de retinopatia³⁰. Em associação à Sinvastatina, o Fenofibrato também não teve efeito cardiovascular adicional comparado à Sinvastatina em monoterapia, à exceção de um subgrupo de homens com HDL baixo e hipertrigliceridemia³¹.

Assim, o uso de fibrato isoladamente ou em associação não é recomendado para reduzir o risco de DCVA, mas pode ser considerado nos pacientes com HDL < 34 mg/dL e triglicérides > 204 mg/dL e naqueles cujos valores iniciais de triglicérides sejam muito elevados (> 500 mg/dL), sempre em associação à mudança de estilo de vida¹⁹. Em crianças ou adolescentes com DM e triglicérides de jejum > 400 ou fora do jejum > 1.000 mg/dL, é razoável iniciar fibrato juntamente à otimização do controle glicêmico visando reduzir o risco de pancreatite aguda¹⁶.

Segurança das estatinas / Complicações do tratamento

O fato de 6 das 7 estatinas serem comercializadas na forma de genéricos torna o tratamento acessível à maior parte das pessoas. Apesar de todo benefício promovido pelas estatinas, há potenciais efeitos adversos.

Segundo a American Heart Association (AHA), o risco de lesão muscular grave induzido por estatina, incluindo rabdomiólise, é < 0.1%. Os sintomas musculares são tipicamente bilaterais e simétricos e são confinados à musculatura esquelética³². Em metanálise de estudos randomizados e controlados por placebo, não houve aumento significativo de sintomas musculares com estatina (33). Em estudo retrospectivo, a frequência de rabdomiólise em pacientes usando Sinvastatina, Atorvastatina ou Pravastatina foi de 0.44 para cada 10.000 pacientes tratados por ano e subiu para 5.98 quando a estatina era associada a um fibrato (predominantemente

Genfibrozila)³⁴. Por conta da sua interação com estatinas, a Genfibrozila raramente é usada atualmente. Comparativamente, o risco de rabdomiólise por Fenofibrato isolado ou em associação com estatina é significativamente menor³⁰.

O risco de miopatia é maior quanto maior a dose de estatina utilizada, exceto para a Atorvastatina³⁵. Ao longo de cerca de 7 anos, a Sinvastatina na dose de 20 mg resultou em um taxa de 0.02% de miopatia versus 0.9% causado pelo mesmo fármaco na dose de 80 mg³⁶, prevalência similar à da Rosuvastatina na dose de 80 mg, motivo pelo qual essa dose não é aprovada. Algumas situações podem predispor a um aumento do risco de miopatia e merecem cuidados: hipotireoidismo, insuficiência renal (dose de Lovastatina e Pitavastatina devem ser reduzidas), doença muscular pré-existente, uso em idosos, mulheres e chineses, hipovitaminose D, uso de medicamentos que interagem com estatinas (Tabela 9).

Tabela 9. Medicamentos com potencial interação com estatinas, adaptada da referência 30. Os números se referem à dose máxima recomendada de estatina (em mg). Inibidores de protease e outras drogas anti-retrovirais apresentam um perfil extenso de interação com estatinas.

Droga	Lova	Sinva	Atorva	Prava	Fluva	Rosuva	Pitava
Bloq. canal cálcio	...		s/ajuste				
Verapamil	20	10	...				
Diltiazem	20	10	...				
Anlodipina	...	20	...				
Antiarrítmico	...		s/ajuste				
Amiodarona	40	20	...				
Macrolídeo	...					s/ajuste	1
Claritromicina	Evitar		Cuidado	40	20	...	
Eritromicina	Evitar		...	Cuidado	...		
Antifúngico	...			s/ajuste	...	s/ajuste	
Itraconazol	Evitar		Cuidado	...			
Cetoconazol	Evitar		...				
Fluconazol	...				20 2x	...	
Imunosupressor	...						

Droga	Lova	Sinva	Atorva	Prava	Fluva	Rosuva	Pitava
Ciclosporina	Evitar			20	20	5	Evitar
Miscelânea	...		s/ajuste				
Danazol	20	Evitar	...				
Colchicina	Cuidado					...	
Genfibrozila	Evitar						

Em caso de sintomas desencadeados após o início de uso de estatina, é aconselhável suspender o tratamento por 1 a 2 semanas e observar se há resolução dos sintomas. Embora os sintomas possam ser provocados pela expectativa de dor do paciente, eles são reais e podem ser acentuados. Se os sintomas forem preocupantes, deve-se dosar a CK para afastar miopatia e rabdomiólise. Um valor normal poderia ser útil para reafirmar a segurança do tratamento. O reteste deverá ser feito com uma estatina alternativa, em dose menor ou não diária. Em uma coorte americana de mais de 107 mil indivíduos usando estatina, cerca de 10% tiveram sintomas musculares e, destes, 59% aceitaram ser retestados. Desse montante, apenas 7.8% não estavam tomando estatina após um ano do reteste³⁷.

Evidências de estudos randomizados e controlados por placebo não sustentam o uso de Coenzima Q10 para sintomas musculares causados por estatina. A Coenzima Q10 é um produto da enzima HMG-CoA redutase, que é inibida pela estatinas, e sua ineficácia reforça o conceito de que sintomas musculares são raramente causados por estatinas³⁸.

O risco de hepatotoxicidade grave por estatina é em torno de 0.001%, motivo pelo qual não se recomenda a monitorização com transaminases rotineiramente. Cerca de 1% dos pacientes tratados com estatina podem desenvolver elevação assintomática de transaminases, dose-dependente, 3 vezes acima do limite superior do normal, o que isoladamente não indica lesão hepática³². Estatinas são seguras também em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica, achado bastante comum em pessoas com obesidade, síndrome metabólica e DM^{39, 40}.

Em pacientes sem DM, o risco de desenvolver DM por estatina é em torno de 0.2% por ano de tratamento, dependendo do risco subjacente da população estudada. A pessoa recém-diagnosticada com DM deve continuar o tratamento com estatina e ser orientada a intensificar mudanças de estilo de vida²⁷. Nos pacientes já diagnosticados com DM, a estatina promove elevação sem relevância clínica na Hb glicada, de 0.12%.

Em pacientes com doença cerebrovascular, as estatinas possivelmente aumentem o risco de AVC hemorrágico, mas o risco de AVC aterotrombótico e total é significativamente reduzido, assim como outros desfechos cardiovasculares. Não há evidência de associação entre estatinas e risco de carcinomas, catarata, disfunção cognitiva, neuropatia periférica, disfunção erétil e tendinite³².

O risco/benefício da terapia com estatina pode ser resumido na Tabela 10.

Tabela 10. Perspectiva de risco e benefício da terapia com estatina em 10.000 pacientes usando estatinas por 5 anos, com redução de 77 mg/dL no LDL. Eventos vasculares maiores prevenidos: IAM, AVC e revascularização coronariana. Miopatia: dor ou fraqueza muscular inexplicada acompanhada de elevação de CK acima de 10 vezes o limite superior do normal. Adaptada da referência 30.

Benefício	Estimado número de pacientes com efeito benéfico ou adverso
Eventos vasculares maiores prevenidos (prevenção 2ária)	1000
Eventos vasculares maiores prevenidos (prevenção 1ária)	500
Risco	
Novos casos de DM	100
Sintomas musculares sem significativo aumento de CK	< 100
Miopatia	5
Rabdomiólise	1
Miopatia autoimune	< 1
AVC Hemorrágico	10
Doença hepática grave	< 1

Apesar de todo o benefício e da segurança dessa classe de medicamentos, a persistência do uso de estatinas é afetada enormemente por notícias negativas na mídia relacionadas ao seu uso, o que impacta negativamente no risco de DCVA e morte (41).

Referências bibliográficas

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes research and clinical practice*. 2019;157:107843. Epub 2019/09/14.
2. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492. Epub 2018/02/02.
3. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9733):2215-22. Epub 2010/07/09.
4. Harris MI. Health care and health status and outcomes for patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2000;23(6):754-8. Epub 2000/06/07.
5. Jones PH, Nair R, Thakker KM. Prevalence of dyslipidemia and lipid goal attainment in statin-treated subjects from 3 data sources: a retrospective analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2012;1(6):e001800. Epub 2013/01/15.
6. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet (London, England)*. 1994;344(8934):1383-9. Epub 1994/11/19.
7. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European heart journal*. 2017;38(32):2459-72. Epub 2017/04/27.
8. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes care*. 2016;39(5):686-93. Epub 2016/02/11.
9. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes care*. 2002;25(7):1177-84. Epub 2002/06/28.
10. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9438):937-52. Epub 2004/09/15.

11. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *The New England journal of medicine.* 1998;339(4):229-34. Epub 1998/07/23.
12. Rawshani A, Franzen S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine.* 2018;379(7):633-44. Epub 2018/08/16.
13. Taskinen MR. Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes.* 1992;41 Suppl 2:12-7. Epub 1992/10/01.
14. Ostlund RE, Jr., Semenkovich CF, Schechtman KB. Quantitative relationship between plasma lipids and glycohemoglobin in type I patients. Longitudinal study of 212 patients. *Diabetes care.* 1989;12(5):332-6. Epub 1989/05/01.
15. Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, et al. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* 2010;27(4):398-404. Epub 2010/06/12.
16. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes care.* 2020;43(Suppl 1):S163-S82. Epub 2019/12/22.
17. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists.* 2017;23(Suppl 2):1-87. Epub 2017/04/25.
18. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes care.* 2020;43(Suppl 1):S111-S34. Epub 2019/12/22.
19. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune AN, et al. *Arquivos brasileiros de cardiologia.* 2017;109(2 Supl 1):1-76. Epub 2017/08/17. *Atualizacao da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevencao da Aterosclerose - 2017.*
20. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes care.* 2019;42(5):731-54. Epub 2019/04/20.
21. Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A, Izar MC, Schaan BD, Valerio CM, et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). *Diabetology & metabolic syndrome.* 2017;9:53. Epub 2017/07/21.
22. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, Rubens MB, Roughton M, Nugara F, et al. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *European heart journal.* 2008;29(18):2244-51. Epub 2008/06/25.

23. Agarwal S, Cox AJ, Herrington DM, Jorgensen NW, Xu J, Freedman BI, et al. Coronary calcium score predicts cardiovascular mortality in diabetes: diabetes heart study. *Diabetes care*. 2013;36(4):972-7. Epub 2012/12/12.
24. Bath MF, Gokani VJ, Sidloff DA, Jones LR, Choke E, Sayers RD, et al. Systematic review of cardiovascular disease and cardiovascular death in patients with a small abdominal aortic aneurysm. *The British journal of surgery*. 2015;102(8):866-72. Epub 2015/05/15.
25. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2006;368(9529):29-36. Epub 2006/07/04.
26. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2008;371(9607):117-25. Epub 2008/01/15.
27. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1046-e81. Epub 2018/12/20.
28. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine*. 2015;372(25):2387-97. Epub 2015/06/04.
29. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *The New England journal of medicine*. 1999;341(6):410-8. Epub 1999/08/07.
30. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9500):1849-61. Epub 2005/11/29.
31. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 2010;362(17):1563-74. Epub 2010/03/17.
32. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL, 2nd, Goldstein LB, et al. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2019;39(2):e38-e81. Epub 2018/12/26.
33. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10059):2532-61. Epub 2016/09/13.

34. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *Jama*. 2004;292(21):2585-90. Epub 2004/12/02.
35. Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *The American journal of cardiology*. 2006;97(1):61-7. Epub 2005/12/27.
36. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9753):1658-69. Epub 2010/11/12.
37. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2013;158(7):526-34. Epub 2013/04/03.
38. Taylor BA, Lorson L, White CM, Thompson PD. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):329-35. Epub 2014/12/30.
39. Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, Fusco MJ, Medoff JR, Belder R. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2007;46(5):1453-63. Epub 2007/08/03.
40. Kargiotis K, Athyros VG, Giouleme O, Katsiki N, Katsiki E, Anagnostis P, et al. Resolution of non-alcoholic steatohepatitis by rosuvastatin monotherapy in patients with metabolic syndrome. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(25):7860-8. Epub 2015/07/15.
41. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *European heart journal*. 2016;37(11):908-16. Epub 2015/12/09.



Tratamento farmacológico

José Ernesto dos Santos

Introdução

A prevalência de hiperlipemia, definida como a elevação na concentração de lipídeos no sangue, na população brasileira é bastante significativa. Segundo o estudo VIGITEL do Ministério da Saúde, da população acima de 18 anos de idade, 22,6% tem hipercolesterolemia. Quanto às hipertrigliceridemias, na cidade de Ribeirão Preto, 27% dos adultos tem níveis sanguíneos acima de 150 mg/dl e 45,3% tem HDL menor que 40 mg/dl.

São inúmeros os estudos que associam as hiperlipemias com a doença aterosclerótica. Entre nós, um estudo envolvendo 130 pacientes, atendidos na Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP), com diagnóstico de IAM ou angina instável, documentou-se prevalência de 48% de hipercolesterolêmicos entre as mulheres e 37% entre os homens. Por outro lado, 65% dos homens e 43% das mulheres apresentaram LDL-colesterol acima de 100 mg/dL. Outro dado importante foi a alta prevalência de hipertrigliceridemia entre homens (56%) e mulheres (67%).

A caracterização clínica e laboratorial de formas graves de hiperlipemia, e em especial das hipercolesterolemias, teve nas últimas décadas, papel fundamental na elucidação da relação entre os lipídios e aterosclerose. A identificação de alguns genes envolvidos nesse processo forneceu elementos para o entendimento dos mecanismos reguladores de entrada, síntese e saída dos lipídios do nosso organismo, em especial do colesterol. De maneira similar forneceu caminhos para a modelagem de medicamentos potentes e seguros para o controle desses sinais bioquímicos.

Este período culminou com a demonstração de que a redução da hipercolesterolemia resulta em diminuição da morbidade e da mortalidade total por doença cardiovascular. Esse fato é totalmente aceito, tanto para pacientes em prevenção secundária como em pacientes em prevenção primária de alto, muito alto, médio ou baixo risco para doença isquêmica.

Etiologia e fisiopatologia

Diariamente, são consumidos 200 mg a 300 mg de colesterol e de seus ésteres e 80 g a 100g de triglicérides, que, no lúmen intestinal, se misturam a 900 mg de colesterol oriundos da bile. Essa mistura é digerida ia colesterol livre, ácidos graxos, mono e diglicérides, que são incorporados (com a ação detergente dos sais biliares) a micelas solúveis em água e transportadas para absorção na superfície dos enterócitos.

Embora a absorção dos triglicerídeos seja quase completa, o colesterol tem sua absorção bastante variável. Absorve-se, em média, 50% do total ingerido, sendo o restante eliminado pelas fezes.

No citosol dos enterócitos, os ésteres de colesterol são re-sintetizados por ação da acil-coenzima A aciltransferase (ACAT) e incorporados, juntamente com os triglicerídeos, a lipoproteínas denominadas de quilomícrons. Estas são secretadas pelos enterócitos para os linfáticos omentais e transportadas para a circulação através da veia subclávia.

Na circulação, os quilomícrons são expostos à lipase lipoprotéica (LLP). Essa enzima, presente nas membranas dos tecidos periféricos, em especial nos tecidos adiposo e molecular (esquelético e cardíaco), mobiliza e transfere os ácidos graxos para esses tecidos. As partículas de quilomícrons delipidadas e com modificações na sua composição apolipoprotéica são assimiladas no fígado por receptores específicos e altamente eficientes. A meia-vida dos quilomícrons pelo transporte de lipídios é de alguns minutos.

No estado de jejum, os responsáveis, no sangue, pelo transporte maior de triglicérides são as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL). De maneira similar ao que acontece com os quilomícrons, o tecido muscular, o tecido adiposo e outros tecidos corporais extraem os triglicerídeos das VLDL, que são, em parte (cerca de 30%), transformadas em LDL.

Em sua composição, as LDL têm um teor elevado de ésteres de colesterol. As LDL são removidas do plasma por receptores eficientes

distribuídos em todas as células corporais, e principalmente no fígado. A expressão desses receptores é modulada por um *pool* de reguladores intracelulares. Quando o *pool* é reduzido, os receptores são ativados e captam LDL da circulação para o meio intracelular, onde é substrato, por exemplo, para a síntese de ácidos biliares no fígado. A meia-vida das LDL na circulação varia de 3 a 4 dias.

Outro responsável pela manutenção do *pool* corporal de colesterol é a enzima HMG-CoA redutase, que promove regulação da síntese endógena de colesterol. A comunicação citoplasma – núcleo e consequente regulação da atividade da HMG-CoA redutase é feita por sistema complexo de moléculas denominadas de SREBP (sterol regulatory elemental-binding protein).

Outro mecanismo importante na regulação da homeostase do colesterol foi recentemente identificado por Abifadel et al e envolve a pró-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 9, ou PCSK9. Essa protease que regula o catabolismo do receptor de LDL. A hiper-expressão do gene codificador da PCSK-9 leva a redução da receptores de LDL-R sendo responsável por hipercolesterolemia. Por outro lado a hipoexpressão deste gene associa-se a níveis baixos de colesterol sanguíneos.

Com base nesses conhecimentos, podemos concluir que o sinal bioquímico da hiperlipemia pode ser causado por alterações genéticas que se caracterizam por:

- Modificação na eficiência de enzimas que removem as lipoproteínas da circulação (LLP, por exemplo);
- Modificações estruturais de apoproteínas ativadoras de enzimas que removem lipoproteínas da circulação (Apo-CIII, por exemplo);
- Modificações na eficiência de receptores que realizam a captação de apolipoproteína da circulação, por defeitos nas moléculas que se ligam aos receptores (apo B, por exemplo). A essas hiperlipemias denominamos de *hiperlipemias primárias*;

- Alteração da expressão do gene codificador do PCSK-9.
- Alteração da atividade da LLP ou de seus ativadores.

Outros mecanismos também importantes na etiologia da hiperlipemias envolvem doenças ou modificações ambientais (como no estilo de vida) que alteram a homeostase do colesterol e dos triglicerídeos circulantes. São chamadas *hiperlipemias secundárias*.

Tabela 1. Causas secundárias de hiperlipemias

CAUSA	ANORMALIDADE LIPÍDICA ASSOCIADA
Vida sedentária	Redução de HDL
Tabagismo	Redução de HDL
Uso de bebidas alcoólicas	Elevação da triglicedemia e de HDL-colesterol
Hipotireoidismo	Hipercolesterolemia
Síndrome nefrótica	Hipercolesterolemia
Insuficiência renal crônica	Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia
Doenças hepáticas crônicas	Hipocolesterolemia
Uso de contraceptivos	Hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia
Diuréticos	Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia
Betabloqueadores	Hipercolesterolemia e hipoalfalipoproteinemia
Diabetes melito	Hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia
Doença de Cushing	Hipercolesterolemia

São várias as situações clínicas, não dependentes de mutações ou polimorfismos dos genes envolvidos na etiologia das hiperlipemias. Entre elas, inclui-se o uso de alguns medicamentos, o que justifica e reforça a necessidade, ao se avaliar um paciente com o diagnóstico ou suspeita de hiperlipemias, da realização de anamnese e exame físico detalhado. Deve-se sempre lembrar que, ao se estabelecer o diagnóstico de doença secundária como causa da hiperlipemia, o seu tratamento ou a remoção do medicamento,

em geral, corrige a hiperlipemia sem a necessidade de se empregar medicamentos específicos.

Entre as doenças que levam secundariamente à hipertrigliceridemia, o diabetes melito e o alcoolismo são muito frequentes em nosso meio.

A hipertrigliceridemia no diabetes é devida ao aumento da síntese hepática das VLDL e à diminuição de sua remoção periférica. A hiperprodução hepática de VLDL é explicada pelo elevado afluxo dos principais substratos para a lipogênese: os ácidos graxos livres (AGL) e a glicose.

Nos indivíduos portadores de diabetes melito do tipo 2, coexistem resistência à ação de insulina e aumento da mobilização de AGL do tecido adiposo decorrentes de diminuições (variáveis) do bloqueio da ação da insulina sobre esse tecido. O aumento do fluxo de AGL para o fígado estimula a lipogênese e a síntese de VLDL. É importante frisar que isso ocorre mesmo na fase pós-prandial.

Outro fenômeno importante que ocorre no diabetes melito é a diminuição da ativação da lipase lipoprotéica (LLP), que determina *clearance* lento de partículas ricas em triglicérides (VLDL, VLDL remanescentes e quilomícrons).

A associação entre a resistência à insulina e a maior atividade da lipase hepática e da proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) também é responsável pela redução da alfa lipoproteinemia (HDL). Deve ser salientado o importante papel da LPL em todos esses processos. Trata-se de enzima limitante para o catabolismo das partículas ricas em triglicérides, que são hidrolisadas em AGL e glicerol, e ainda para manter elevado o pool de partículas HDL.

Além do tecido adiposo, os tecidos com uma atividade de LPL mais elevada são o miocárdio e o músculo esquelético, consumidores habituais de AGL. A LPL necessita da insulina para a sua ativação. No diabetes tipo 2, sua função encontra-se alterada: a diminuição da atividade da LPL contribui para a dislipemia diabética.

Com referência às LDL, a resistência à insulina não está associada a sua elevação, de modo que os indivíduos com diabetes tipo 2 não costumam apresentar variações quantitativas importantes da concentração plasmática de LDL, quando comparados a indivíduos não-diabéticos com a mesma idade e do mesmo sexo. A insulina estimula a ligação das LDLs ao seu receptor, o que parece justificar a observação de alguns estudos demonstrando, no diabetes melito tipo 2, atividade diminuída do receptor LDL.

No diabetes melito tipo 2, as concentrações plasmáticas de HDL-c geralmente são inferiores àquelas observadas na população geral com idade e sexo semelhantes. A patogenia da diminuição do HDL-c é justificada pela diminuição da síntese e pela aceleração do catabolismo, decorrentes do aumento de atividade da lipase hepática. Diferentemente do que ocorre no diabetes tipo I, as concentrações de HDL-c dificilmente se normalizam por completo, mesmo com o controle glicêmico.

De idêntica maneira, não foram observadas diferenças na prevalência dos fenótipos da apoE nos indivíduos com diabetes tipo 2 comparativamente aos controles, de modo que o impacto desses fenótipos sobre o metabolismo lipídico nos diabéticos é igual ao observado na população não-diabética.

A grande variedade de causas das hiperlipemias explica, em parte, a multiplicidade de respostas terapêuticas (dietética ou medicamentosa).

Na tabela 1 são enumeradas outras situações clínicas envolvidas na etiologia das hiperlipemias secundárias.

Quem deve ter a dosagem de lipídios séricos

Todos os pacientes com doença cardiovascular – manifesta (como angina, claudicação) ou assintomática (como onda Q no eletrocardiograma, sopro em artéria femoral) – devem ter os valores séricos de lipídios determinados. Além desse grupo, devem ser

investigados todos os parentes de primeiro grau de portadores de coronariopatia que tenham manifestado a doença antes dos 55 anos de idade para homens e 60 anos para mulheres. Também devem ser investigados os pacientes portadores das doenças mencionadas na Tabela 1.

Embora muito raramente as hiperlipemias se manifestem associadas a algum sintoma ou sinal, é importante atentar para sinais que, quando presentes, em geral associam-se a hiperlipemias graves. Esses sinais são:

- Os xantomas tuberosos e tendinosos que se associam às hipercolestrolemias familiares;
- Os xantomas planos que se associam às hipercolesterolemias, em especial àquelas por elevação de LDL;
- Os xantomas planos palpebrais, também denominados de xantelasma, e os xantomas eruptivos (que são lesões papulosas envoltas de um halo eritematoso, localizadas especialmente nas nádegas, no dorso ou em qualquer parte do corpo) estão associados a grandes elevações dos triglicérides séricos;
- A lipemia retinal e o arco corneal, halo de cor branca ou amarela que ocorre ao redor da íris (quando aparece em indivíduos com mais de 50 anos de idade, é denominado também de arco senil).
- A triagem universal não é recomendada, contudo, é altamente recomendada a triagem em cascata, isto é identificado um portador de hipercolesterolemia familiar realizar-se a triagem de todos os parentes de primeiro grau.

A identificação desses sinais semiológicos justifica a investigação do perfil lipídico. Outro sinal clínico que pode ser manifestação das hiperlipemias, em especial de hipertriglicidemias graves (valores acima de 800 mg/dl), são as dores abdominais agudas associadas a pancreatite.

Quem deve ser tratado e quais são os valores de referência a serem atingidos durante o tratamento

Os níveis elevados de LDL ou de triglicérides, bem como a presença de sinais de isquemia e outros fatores de risco, definem os valores de referência para o tratamento. Nas tabelas 2 e 3, são apresentados os valores de lipemia que se associam a menor risco de um primeiro evento ou da reincidência de eventos isquêmicos.

Tabela 2. Metas para o tratamento

LÍPIDES	COM JEJUM (mg/dL)	SEM JEJUM	CATEGORIA REFERENCIAL
Colesterol total	< 190	< 190	Desejável
HDL-c	> 40	> 40	Desejável
Triglicérides	< 150	< 175	Desejável
			Categoria de risco
LDL-c	< 130	< 130	Baixo
	< 100	< 100	Intermediário
	< 70	< 70	Alto
	< 50	< 50	Muito alto
Não LDL-c	< 160	< 160	Baixo
	< 130	< 130	Intermediário
	< 100	< 100	Alto
	< 80	< 80	Muito alto

Tabela 3. Metas de LDL-e para tratamento de diferentes categorias de risco

CATEGORIA DE RISCO	INICIAR MEV	CONSIDERAR A TERAPIA FARMACOLÓGICA IMEDIATA
Alto risco RA-DAC > 20%	≥ 100 mg% Opção < 70 mg%**	≥ 130 mg% (100-129 mg%, opcional)
≥ 2 FR RA-DAC 10% a 20%	≥ 130 mg%	≥ 160 mg% (130-159 mg/dL, opcional)
0-1 FR RA-DAC < 10%	≥ 160 mg%	≥ 190 mg% (160-189 mg%, opcional)

Tratamento dietético

A adoção de hábitos alimentares saudáveis é conduta que, independentemente do uso de medicamentos hipolipemiantes, deve sempre ser adotada na prevenção ou no tratamento das hipercolesterolemias. O tratamento dietético da hipercolesterolemia, associado ou não a terapia medicamentosa, visa controlar e reduzir os níveis séricos dos lipídios circulantes. Para alcançar esse objetivo, os pacientes devem ser informados sobre a importância da adesão à dieta e a necessidade de mudança no estilo de vida.

Recomenda-se a redução da ingestão não somente de colesterol, mas também de gorduras, em especial das gorduras saturadas, dando preferência às insaturadas e, entre elas, às monoinsaturadas.

Tabela 4. Recomendações dietéticas nas hipercolesterolemias

CALORIAS	Para atingir e manter o peso ideal
Gordura total	25% a 35% das calorias totais
Ácidos graxos saturados	< 7% das calorias totais
Ácidos graxos poli-insaturados	> 10% das calorias totais
Ácidos graxos monoinsaturados	> 20% das calorias totais
Carboidratos	50% a 60% das calorias totais
Proteínas	Aproximadamente 15% das calorias totais
Colesterol	< 200 mg/dia
Fibras	20 a 30 g/dia

O colesterol alimentar influencia diretamente os níveis plasmáticos de colesterol e é encontrado em alimentos de origem animal, tendo como principais fontes: gema de ovo, carnes gordurosas, embutidos (presunto, salsicha, mortadela, salames) e queijos (em especial aqueles amarelos e curados).

A ingestão de ácidos graxos saturados é a principal causa alimentar de elevação da colesterolemia. Para diminuir seu consumo, aconselha-se a restrição de gordura animal, como carnes gordas, leite

e derivados, polpa de coco e alguns óleos vegetais (como dendê e coco). Deve-se substituir os ácidos graxos saturados por insaturados, que são representados pelas séries ômega 6, 9 e 3.

O ácido linoléico (ômega 6) é o principal precursor dos demais ácidos graxos poliinsaturados, cujas fontes alimentares são os óleos vegetais (exceto coco e dendê). Os ácidos graxos monoinsaturados reduzem igualmente o colesterol sem diminuir o HDL-c. Suas principais fontes dietéticas são os óleos de oliva e canola, a azeitona, o abacate e as oleaginosas (castanhas nozes e amêndoas).

Os ácidos graxos ômega 3 diminuem a trigliceridemia por reduzir a secreção hepática de VLDL. São encontrados em peixes de águas muito frias, e sua concentração depende da concentração de fitoplâncton local. Suas principais fontes são peixes como cavala, sardinha, truta e bacalhau, além dos óleos de canola e soja.

Alimentos funcionais como aqueles com maior concentração de fitosteróis, podem ser úteis isoladamente ou associados a medicamentos. Em média, reduzem para 15% a LDL-colesterolemia quando ingeridos na quantidade de 2,8 g/dia.

O tratamento dietético das hipertrigliceridemias tem como objetivos:

- Reduzir a ingestão calórica para que o paciente se aproxime de seu peso desejável;
- Reduzir a ingestão de açúcares simples e de bebidas alcóolicas;
- Aumentar a ingestão de fibras dietéticas, em especial as fibras solúveis.

Nas Tabelas 5, 6 e 7 são mostradas as modificações alimentares propostas pelos consensos, sua magnitude e o nível de evidencia destas ações.

Para melhor adesão à dieta, esta deverá aproximar-se o máximo possível da habitual do paciente, devendo ser nutricionalmente adequada e agradável ao paladar.

Tabela 5. Impacto das mudanças alimentares sobre a lipemia – colesterolemia

INTERVENÇÃO NÃO MEDICAMENTOSA	MAGNITUDE	EVIDÊNCIA
Redução de peso	+	B
Redução AGS	+++	A
Redução na ingestão AG trans.	+++	A
Fitosteróis	+++	A
Fibras solúveis	++	A
Proteínas de soja	+	B
Aumento da atividade física	+	A

Tabela 6. Impacto das mudanças alimentares sobre a lipemia - trigliceridemia

INTERVENÇÃO NÃO MEDICAMENTOSA	MAGNITUDE	NÍVEL DE EVIDÊNCIA
Redução de peso	+++	A
Redução da ingestão de bebidas alcólicas	+++	A
Redução da ingestão de açúcares simples	+++	A
Redução da ingestão de carboidratos	++	A
Substituição (parcial) ácidos graxos saturados por mono e poliinsaturados	++	B
Aumento da atividade física	++	A

Tabela 7. Impacto das mudanças alimentares sobre a lipemia - HDLc

INTERVENÇÃO	MAGNITUDE	EVIDÊNCIA
Redução de peso	++	A
Redução AGS	+++	A
Redução na ingestão AG trans	+++	A
Ingestão moderada de bebidas alcólicas	++	B
Aumento da atividade física	+++	A
Cessar tabagismo	++	B

Tratamento medicamentoso

O arsenal medicamentoso para tratamento de hiperlipêmico é relativamente pequeno. Na tabela 8 estão descritos os de uso corrente sua indicação, efeitos adversos e contraindicações.

Tabela 8. Medicamentos usados no tratamento das hiperlipemias

CLASSES	EFEITOS SOBRE A LIPEMIA	EFEITOS COLATERAIS	CONTRA-INDICAÇÕES
Estatinas	↓ LDL (15-55%) ↑ HDL (5-10%) ↓ TG (7-25%)	Miopatia, elevação das enzimas hepáticas	<i>Absoluta</i> (doença hepática ativa) <i>Relativa</i> (uso de outros medicamentos)
Fibratos	↓ TG (20-50%) ↓ LDL (5-20%) ↑ HDL (0-20%)	Dispepsia e calculose biliar	<i>Absoluta</i> (doença renal ou hepática grave) <i>Relativa</i> (uso de outros medicamentos)
Ezetimibe	↓ LDL (5-15%) ↑ HDL (5-10%)	–	–
Ácido nicotínico	↓ TG (20-50%) ↓ LDL (5-25%) ↑ HDL (10-30%)	Rubor facial, hiperglicemia, hiperuricemia, gota, dispepsia	<i>Absoluta</i> (doença hepática crônica) <i>Relativa</i> (úlceras pépticas, diabetes, hiperuricemia)
Resinas	↓ LDL (15-30%) ↑ HDL (3-5%)	Constipação, redução da absorção de vitaminas e outros medicamentos (digoxina, antibióticos, etc.)	TG > 400 mg/dL

Estatinas

Representam a primeira escolha para tratamento das hipercolesterolemias isoladas. Seu mecanismo de ação envolve a inibição, por competição, da enzima reguladora da síntese de colesterol, a HMG-CoA-redutase. Esse processo reduz o pool intracelular de colesterol, o que leva à maior formação de receptores BE, aumentando a depuração das LDLs circulantes. Nesse processo, aumenta-se também a depuração de IDL e VLDL. A síntese de apoB também é

diminuída. Nos últimos anos, têm sido descritos outros efeitos das estatinas. Entre eles, destacam-se a melhora da função endotelial e a redução da agregação plaquetária, com benefícios para a vasorreatividade e a trombogenicidade.

As estatinas disponíveis no mercado são: lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e pitavastatina. Elas diferem entre si por sua capacidade de reduzir a colesterolemia e pela farmacocinética. Na Tabela 9 são apresentados os valores da redução média da colesterolemia das varias estatinas nas doses habitualmente prescritas.

Tabela 9. Doses de estatinas para obter redução de 30% a 40% de LDL-e

ESTATINA	DOSE (mg/dia)	REDUÇÃO DE LDL (%)
Lovastatina	40	31
Sinvastatina	20-40	35-41
Pravastatina	40	20-30
Fluvastatina	40-80	25-55
Atorvastatina	10	39
Rosuvastatina	5-10	39-55
Pitavastatina	2-4	30-40

O efeito adverso mais temível do uso das estatinas é a elevação das transaminases (TGO e TGP) e da creatinofosfoquinase (CPK), que se manifesta clinicamente por mialgia e, raramente, por hepatite medicamentosa. Esse fato justifica o controle periódico da atividade dessas enzimas no soro e a suspensão da medicação quando seus níveis excedem em 3 vezes o valor máximo de TGP ou TGP ou em 10 vezes o valor máximo de CPK. Aconselha-se também a investigação cuidadosa dos sintomas musculares, Na Tabela 10 vemos as características principais a serem investigadas em todo paciente que apresenta sintomas musculares com o uso de estatinas.

Tabela 10. Semiologia dos sintomas musculares associados ao tratamento com estatinas

CARACTERÍSTICA	Relação casual entre os sintomas e o tratamento com estatinas	
	PROVÁVEL	IMPROVÁVEL
Distribuição e local	Simétrica Difusa, envolvendo grandes grupos musculares (cintura escapular e pélvica, e músculos gêmeos superior e inferior)	Assimétrica, unilateral Região muscular pequena e isolada
Característica da dor	Dor muscular, sensibilidade, rigidez ou câimbras Fraqueza muscular ou peso durante exercício	Dor aguda Formigamento ou espasmo muscular Dor articular ou em tendão
Associação temporal à estatina	Sintomas até 4 semanas após o início do uso de estatina	Sintomas aparecem > 12 semanas após o início da estatina
	(sintomas com início entre 4-12 semanas podem contribuir para a avaliação de causalidade)	
Suspensão e reexposição (teste terapêutico) ao tratamento	Sintomas melhoram até 4 semanas após a suspensão do tratamento Sintomas reaparecem até 4 semanas do reinício da estatina	Melhora tardia ou ausência de melhora com a suspensão da estatina. Recorrência tardia ou ausente após reinício da estatina

Não existem diferenças importantes em relação à prevalência de efeitos adversos entre as diversas estatinas. Sabe-se que, quanto maior a dose, maiores são os riscos de efeitos adversos. Nesse sentido, algumas estatinas (como a atorvastatina e a sinvastatina) são metabolizadas pelo sistema de citocromos P450-3A4). Portanto, deve-se tomar cuidado em não associá-las a outros medicamentos que utilizam o mesmo sistema de metabolização. Entre esses medicamentos, incluem-se alguns antimicóticos (como o cetoconazol).

As dúvidas quanto à utilização de estatinas no tratamento de crianças com hipercolesterolemia, foram dirimidas por estudos rela-

tivamente recentes e sugerem que crianças com hipercolesterolemia familiar se beneficiam clinicamente do tratamento sem que ocorram alterações na secreção hormonal e na diferenciação sexual.

Fibratos

Representam a primeira escolha para o tratamento das hipertrigliceridemias. Seu mecanismo de ação envolve o aumento da atividade da lipase lipoprotéica e a redução da produção de VLDL pelo fígado. A estimulação dos PPAR alfa (*peroxisosome proliferator activated receptor alpha*), receptor nuclear envolvido no metabolismo lipídico, parece ser o elo bioquímico dessas ações.

Bezafibrato, fenofibrato, cipofibrato, genfibrozil e clofibrato são os medicamentos dessa classe. A elevação das HDL, outro efeito terapêutico desse grupo de drogas, parece ser devida à maior produção de apo-AI.

Os efeitos adversos provocados por essa classe de medicamentos são: sintomas digestivos, miopatias e alterações de transaminases. Alguns fibratos (como o genfibrosil) aumentam o risco de miopatia quando prescritos juntamente com estatinas. Na Tabela 11 são apresentadas outras características dessa classe de hipolipemiantes.

Tabela 11. Fibratos disponíveis no mercado, eficiência e dosagens recomendadas.

FÁRMACOS	DOSAGEM (mg/dia)	↓ TG (%)	↑ HDL-c (%)
Bezafibrato	200-600	30-60	7-11
Bezafibrato retard	400	30-60	7-11
Gemfibrozila	600-1200	30-60	7-11
Gemfibrozila retard	900	30-60	7-11
Etofibrato	500	30-60	7-11
Fenofibrato	160-250	30-60	7-11
Cipofibrato	100	30-60	7-11

Ácido nicotínico

Sua indicação primária é na redução de trigliceridemia isolada ou associada a hipercolesterolemia. É administrado na dose de 3 g/dia a 6 g/dia, em doses divididas às refeições.

Seu mecanismo de ação envolve a redução de produção de VLDL hepático e a lipólise periférica, reduzindo a oferta de ácidos graxos para o fígado. Existe disponível no mercado o ácido nicotínico sob a forma de liberação lenta. Essa forma de apresentação reduz o aparecimento do efeito adverso principal do medicamento, que é o rubor facial. O ácido nicotínico tem efeito importante no aumento da concentração sérica de HDL.

Ezetimibe

Bloqueia seletivamente a absorção do colesterol alimentar e biliar. Não modifica a absorção de vitaminas lipossolúveis e de outros nutrientes. Utilizado na dosagem de 10 mg/dia, produz redução de 12 a 15% da colesterolemia. Mialgia, rabdomiólise, elevação de transaminases e CPK já foram relatadas em pacientes usando ezetimibe. Cuidados devem ser tomados especialmente em relação aos pacientes com doenças hepáticas e que apresentem elevações persistentes e inexplicáveis das transaminases séricas.

Resinas sequestradoras de ácidos biliares

São medicamentos ainda utilizados no tratamento de gestantes e mulheres em idade reprodutiva, que não tenham controle contraceptivo adequado.

Seu mecanismo de ação envolve a ligação, por troca de cloro, com ácidos biliares, impedindo sua reabsorção. Induzem em consequência maior transformação de colesterol em ácidos biliares. A diminuição do *pool* hepático de colesterol estimula a formação

de receptores BE, aumentando o *clearance* sérico de colesterol. No Brasil, dispõe-se apenas da colestiramina.

Seus efeitos adversos são constipação intestinal e interação com outros medicamentos, reduzindo sua absorção. Assim, alguns medicamentos (como a digoxina) têm sua absorção reduzida. Além disso, reduzem a absorção de vitaminas lipossolúveis.

Inibidores da PCSK-9

A descoberta por Abifadel et al () da função do PCSK9 levou a utilização de anticorpos monoclonais para bloquear a ligação do PCSK9 com o LDL-R. Foram publicadas nos últimos anos metanálises que apontam para uma redução consistente de cerca de 50% dos níveis séricos do LDLc. Este efeito é verificado tanto com o uso isolado quanto em combinação com estatinas e ezetimiba com máxima terapêutica tolerada.

Dois anticorpos são disponíveis no mercado nacional. Ambos na forma de solução injetável, em “canetas” prontas para injeção: evolocumabe, na apresentação de 140mg, e alirocumabe, na apresentação de 75 e 150mg. Ambos são utilizados de maneira semelhante, com injeção subcutânea a cada duas semanas (embora evolocumabe possa ser também usado na dose de 420mg 1x ao mês).

A redução de desfechos cardiovasculares com inibidores de PCSK9 foi demonstrada em populações de alto risco cardiovascular. Em prevenção secundária. No estudo FOURIER , foram avaliados 27.564 pacientes com doença cardiovascular estabelecida (doença coronariana, cerebrovascular ou doença arterial periférica) que, apesar da máxima terapêutica tolerada, permaneciam fora da meta de LDL <70mg/dl. Após um tempo mediano de seguimento de 2,2 anos, o uso de evolocumabe foi associado a redução de 15% no desfecho primário de morte cardiovascular, IAM, AVC, hospitalização por angina instável ou necessidade de procedimento

de revascularização miocárdica. No estudo ODYSSEY Outcomes285, que envolveu 18.924 pacientes após síndrome coronariana aguda recente (1 a 12 meses antes da inclusão no estudo) com LDL \geq 70mg/dl o uso de alirocumabe reduziu em 15% o desfecho primário composto de morte coronariana, IAM não fatal, AVC fatal ou não ou angina instável com necessidade de hospitalização. O tempo mediano de seguimento foi de 2,8 anos.

Portanto, considerando a eficácia hipolipemiante dos inibidores de PCSK-9 nos pacientes com formas graves de hipercolesterolemia e principalmente na sua forma familiar o seu uso, apesar da terapêutica com estatina de alta intensidade, ou na máxima dose tolerada, preferencialmente já associada a ezetimiba, permanecem fora da meta de LDLc.

Consensualmente os inibidores de PCSK-9 estão indicados nas seguintes situações clínicas:

- 1- Hipercolesterolemia familiar grave não responsiva a estatinas e ezetimiba;
- 2- Intolerância absoluta a todas as estatinas
- 3- Pacientes de alto risco que não atingiram a meta com doses máximas de statina e ezetimiba.

Associação de medicamentos

As associações de medicamentos com diferentes mecanismos de ação estão indicadas em pacientes com formas mais graves de hiperlipemias, em especial naqueles que, com um único medicamento, não atingem as metas propostas pelos consensos ou que necessitam de doses muito altas de um medicamento, aumentando o risco de efeitos adversos.

As associações estão indicadas frequentemente nas hipercolesterolemias graves, com LDL-c acima de 200 mg/dL. Nessas situações, a associação de ezetimibe com estatina vem

ganhando valor terapêutico acentuado. Já encontramos à disposição dos pacientes fórmulas em que esses dois medicamentos estão associados nas doses de 10 mg de ezetimibe com 10 mg, 20 mg e 40 mg de sinvastatina. Associações de estatinas com ácido nicotínico ou estatinas com ácidos graxos ômega-3 também são utilizadas. A associação de estatina com fibrato deve ser utilizada com a máxima cautela, pois o risco de efeitos adversos graves aumenta de maneira significativa.

Referências bibliográficas

Vigitel-BRASIL-2018

<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf>

Brown MS, Goldstein JL. Receptor-mediated control of cholesterol metabolism. *Science*. 1976;191(4223):150-4.

Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):154-6.

Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Casella Filho A, Araujo DB, Cesena FY, et al. First Brazilian Guidelines for Familial Hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(2 Suppl 2):1-28.

World Health Organization; Familial hypercholesterolaemia (FH). Report of a second WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 1999.

Harada P, Miname MH, Bensenor IM, Santos RD, Lotufo PA. Familial hypercholesterolemia prevalence in an admixed racial society: Sex and race matter. *The ELSA-Brasil. Atherosclerosis* 2018; 277:273-277.

Vermissem J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long term cohort. *BMJ* 2008;337:a2423.

de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation*. 2016;133(11): 1067-72.

Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afíune A Neto, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 Supl 1):1-76.

Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139:e1082–e1143.

Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36(36):2425–2437.

Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*. 1993;72(2):171-6.

Craig I, Clifton PM, et al. Familial hypercholesterolaemia: A model of care for Australasia. *Atheroscler Suppl*. 2011;12(2):221-63.

Jannes CE, Santos RD, de Souza Silva PR, Turolla L, Gagliardi AC, Marsiglia JD, et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):101-7.

Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(3):331-7.

Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S76-99.

157. Mensink, RP. Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis. Geneva: World Health Organization; 2016.

WHO draft guidelines on dietary saturated and trans fatty acids: time for a new approach? *BMJ*. 2019;366:l5683.

Zhong VW, Van Horn L, Cornelis MC, Wilkins JT, Ning H, Carnethon MR, et al. Associations of Dietary Cholesterol or Egg Consumption with Incident Cardiovascular Disease and Mortality. *JAMA*. 2019;321:1081-1095.

Eckel RH. Reconsidering the Importance of the Association of Egg Consumption and Dietary Cholesterol With Cardiovascular Disease Risk. *JAMA*. 2019;321:1055-1056.

Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, Davey Smith G. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:CD011737.

Lottenberg AM, Nunes VS, Nakandakare ER, Neves M, Bernik M, Santos JE, Quintao EC. [Food phytosterol ester efficiency on the plasma lipid reduction in moderate hypercholesterolemic subjects]. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79:139-42.

phosphatidylinositol 3-kinase/AKT by saturated and polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem*. 2003;278:37041-51.

Pimpin L, Wu JHY, Haskelberg H, Del Gobbo L, Mozaffarian D. Is Butter Back? A Systematic Review and Meta-Analysis of Butter Consumption and Risk of Cardiovascular Disease, Diabetes, and Total Mortality. *Plos One*. 2016;11:e0158118.

Sposito AC, Faria Neto JR, Carvalho LSF, Lorenzatti A, Cafferata A, Elikir G, et al; on behalf of the Luso-Latin American Consortium on Statin-Associated Muscle Symptoms. Statin-associated muscle symptoms: position paper from the Luso-Latin American Consortium. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(2):239-251.

Cholesterol Treatment Trialists C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90.

267. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117-25.

Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.

Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2015;36(43):2996-3003.

Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22.

Einarsson K, Ericsson S, Ewerth S, Reihner E, Rudling M, Stahlberg D, et al. Bile acid sequestrants: mechanisms of action on bile acid and cholesterol metabolism. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;40 Suppl 1:S53-8.

Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372: 1489 – 1499.



O **PECNutro** é uma oportunidade de atualização permanente, de maneira simples e prática.

A cada ano serão disponibilizados quatro pequenos livretos com três temas cada, misturando assuntos clássicos e pautas que estejam em foco em determinado momento.

No primeiro módulo do volume 2, foram selecionados temas relevantes sobre Dislipidemia, onde profissionais renomados dissertaram sobre o diagnóstico nas diferentes faixas etárias, a abordagem no paciente diabético e o tratamento farmacológico.

Boa leitura!

-  facebook.com/abranbr
-  instagram.com/abranbr
-  abran.org.br

