

Arquivos Brasileiros de Cardiologia



CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DISLIPIDEMIAS DETECÇÃO - AVALIAÇÃO - TRATAMENTO

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Autores

Abrahão Afiune Neto	GO	José Carlos Lima	BA
Alcides José Zago	RS	José Ernesto dos Santos	SP
Agualdo David de Souza	BA	Luiz Antonio Ribeiro Introcaso	DF
Armênio Costa Guimarães	BA	Luiz Carlos Bodanese	RS
Ayrton Pires Brandão	RJ	Luiz Eduardo Mastrocolla	SP
Dalton Vassalo	ES	Marcelo Chiara Bertolami	SP
Denilson Albuquerque	RJ	Marco Aurélio Dias da Silva	SP
Celso Ferreira	SP	Mário Maranhão	PR
Edson Saad	RJ	Michel Batlouni	SP
Éfrem Maranhão	PE	Neusa Forti	SP
Ely Toscano Barbosa	DF	Olavo Garcia Ferreira da Silva	PR
Enio Cantarelli	PE	Radi Macruz	SP
Epotamenides M. Good God	MG	Rafael Leite Luna	RJ
Fernando Santana Machado	MG	Ricardo Vivacqua C. Costa	RJ
Gilberto Correa Dias	MG	Roberto Hugo da C. Lins	RJ
Gilson Soares Feitosa	BA	Rubens Nassar Darwich	MG
Geniberto Paiva Campos	DF	Rubens Maciel	RS
Hans Dohmann	RJ	Rubem Rodrigues	RS
Jairo Mancilha Carvalho	RJ	Sérgio Diogo Giannini	SP
Januário de Andrade	SP	Tania Martinez	SP
Jayme Diamant	SP	Valéria Bezerra de Carvalho	SP
João Pimenta	SP	Waldomiro Manfroi	RS
José Armando Mangioni	SP	Wille Oigman	RJ
		Wilson de Oliveira Jr	PE

Comissão de Redação

Armênio Guimarães	Presidente do GEPA (Grupo de Estudo e Pesquisa em Aterosclerose da SBC)
Neusa Forti	Vice presidente do GEPA
Jayme Diamant	Representante do Brasil na SOLAT (Sociedade Latinoamericana de Aterosclerose)
Sérgio Diogo Giannini	Editor da revista Atheros (GEPA)
Radi Macruz	Assessor da Comissão Científica Permanente

Introdução

A publicação do documento do Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias, realizado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, em abril de 1993, teve grande repercussão, não só entre os cardiologistas dos mais diferentes pontos do país, mas também entre médicos de outras especialidades. Diferentes Sociedades médicas manifestaram-se favoravelmente a respeito da iniciativa da Sociedade Brasileira de Cardiologia, divulgando os conceitos e a orientação básica no tratamento das dislipidemias.

Essa ampla repercussão motivou a reedição deste documento, agora, com o endosso do **Ministério da Saúde** e de nove sociedades médicas.

José Antonio F. Ramires
Presidente SBC

Neusa Forti
Presidente do GEPA

Este documento de Consenso recebeu endosso das seguintes Sociedades Médicas:

Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
Sociedade Brasileira de Clínica Médica
Sociedade Brasileira de Doenças Cérebro-Vasculares
Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia
Sociedade Brasileira de Hipertensão Arterial
Sociedade Brasileira de Medicina de Família
Sociedade Brasileira de Nefrologia
Sociedade Brasileira de Patologia Clínica
Sociedade Brasileira de Pediatria

Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias: Detecção, Avaliação e Tratamento

Sociedade Brasileira de Cardiologia

I. Lipídeos e Lipoproteínas Plasmáticas e sua Determinação

1. Tipos, Função Biológica e Principais Aspectos Metabólicos

Os principais lipídeos para o ser humano são: ácidos graxos, colesterol, triglicérides (TG) e fosfolípidos (FL). Estas moléculas constituem a porção lipídica das lipoproteínas (LP) (forma de transporte dos lipídeos na circulação sanguínea). A maioria dos ácidos graxos pode ser sintetizada pelo fígado, com exceção do linoléico e de seu metabólito, o ácido araquidônico (ácidos graxos essenciais). A outra parte das LP é constituída de proteínas especiais, denominadas apolipoproteínas ou apoproteínas (apo). Estas têm as seguintes funções: a) transporte dos lipídeos na corrente sanguínea; b) ligação com os receptores celulares; c) ativação de determinadas enzimas.

O colesterol é importante para a formação e função das membranas celulares e para a síntese de sais biliares, de hormônios esteróides e da vitamina D. Os TG têm papel energético, para utilização imediata ou após armazenamento, enquanto os FL são importantes para manter a integridade das membranas celulares e a solubilidade dos ésteres de colesterol e dos TG no interior das LP.

As fontes de lipídeos do organismo são a síntese interna (endógena) e a alimentação (exógena).

Ciclo Exógeno: Tem início com a absorção do material lipídico proveniente da alimentação e síntese dos quilomícrons (Qm) pelas células intestinais. Estes entram na circulação linfática e ganham a corrente sanguínea pelo ducto torácico. Nos capilares do tecido adiposo e muscular, os Qm entram em contato com a enzima lipase-lipoproteína (LLP), a qual, ativada pela apo C-II, hidrolisa os TG, retirando ácidos graxos dos Qm, os quais se tornam de menor tamanho (remanescentes de quilomícrons: R-Qm). Estes são rapidamente removidos da circulação pelas células hepáticas que possuem receptores para a apolipoproteína E (apo-E) presente nos R-Qm. No interior das células, os R-Qm são fragmentados e parte do material lipídico é aproveitado, sendo o excedente reorganizado em outro tipo de LP, juntamente com a parte sintetizada pelo fígado.

Ciclo Endógeno: Tem início com a síntese hepática de uma LP denominada VLDL (*very low density lipoprotein* ou LP de muito baixa densidade), a qual contém, como lipídeos, principalmente os TG e, como apó

B- 100 e E. Na circulação capilar as VLDL entram em contato com a LLP, dando origem aos R-VLDL ou IDL (remanescentes de VLDL ou intermediate density lipoprotein, lipoproteína de densidade intermediária). Estes têm dois caminhos: continuam sob ação da LLP e são absorvidos pelo fígado ou sofrem ação da lipase hepática (LH), dando origem às LDL (*low density lipoprotein* ou LP de baixa densidade). Tanto as LDL como as IDL são retiradas da circulação por receptores celulares B/E, existentes principalmente no fígado. Uma vez no interior das células, estas LP são fragmentadas e liberam colesterol livre e aminoácidos. O colesterol livre é utilizado imediatamente ou armazenado após esterificação. A síntese intracelular de colesterol e dos receptores B/E varia na razão inversa da captação do colesterol plasmático.

Parte do material liberado pela ação da LLP sobre os Qm e as VLDL é utilizado na fabricação de outra LP: a HDL (*high density lipoprotein* ou lipoproteína de alta densidade), sintetizada no intestino e no fígado. A sua principal apo é a A-I. A HDL é responsável pelo chamado transporte reverso do colesterol: retira-o das células e troca-o com outras LP (principalmente as VLDL), sob ação da enzima CETP (*cholesterol ester transfer protein* ou proteína de transferência do colesterol esterificado), ou leva-o diretamente para o fígado.

A única maneira que o organismo dispõe para eliminar colesterol é através da bile, como colesterol livre ou como ácido biliar.

2. Determinações Laboratoriais

O perfil lipídico é definido pelas determinações do colesterol total (CT), TG e HDL-C (colesterol contido nas HDL) e cálculo do LDL-C (colesterol contido nas LDL), utilizando-se a fórmula de Friedewald ($LDL-C = CT - (HDL-C + TG/5)$). Esta fórmula não deve ser empregada quando os níveis dos TG forem iguais ou superiores a 400mg/dl

Para obtenção da amostra, recomenda-se: coleta após jejum de 12 a 14h; para determinação isolada de CT não é necessário o jejum; manter a alimentação habitual e evitar a ingestão de bebidas alcoólicas na véspera; não praticar exercício físico imediatamente antes da coleta; punção venosa 5min após sentado ou deitado, evitando estase venosa prolongada (manter torniquete por menos de 2min); evitar a coleta no período das 3 semanas se-

* TG/5 = valor aproximado de VLDL-C (colesterol contido na VLDL) quando TG <400 mg/dl

guintes a uma enfermidade leve ou nos 3 meses após doença grave clínica (inclusive infarto agudo do miocárdio complicado), ou cirúrgica; identificar eventual uso de medicamentos que possam alterar o perfil lipídico. A obtenção de valores confiáveis é fruto de bom controle de qualidade praticado pelo laboratório.

Admite-se em até 5% a variação máxima aceitável entre várias determinações do CT, sendo o ideal abaixo de 3%. Para os TG, esta variação pode chegar a 20% e, para HDL-C, até 10%. É recomendável a repetição da determinação, 8 a 15 dias após, se o primeiro resultado for anormal. Caso esta segunda determinação difira em mais de 5% da primeira para o CT, de 10% para HDL-C e de 20% para os TG deve-se realizar uma 3ª dosagem com intervalo idêntico. O valor a ser considerado será representado pela média dos dois valores mais próximos.

II. Valores de Referência dos Lipídeos Plasmáticos e Risco de Doença Arterial Coronária (DAC)

1. Valores de Referência

Adultos - Os valores de referência para o CT, LDL-C e HDL-C, no adulto (homens e mulheres com idade igual ou superior a 20 anos), atualmente aceitos, são os recomendados pelo GEPA, SBC, SBPC e SBAC, e baseados no Consenso do Programa Nacional de Colesterol dos Estados Unidos (NCEP = "National Cholesterol Education Program"). Os valores para os TG são os recomendados pela Sociedade Européia de Aterosclerose (tab. I).

Crianças e Adolescentes - CT e LDL-C: os valores

Lípídeos	Valores (mg/dl)**		
	Desejáveis	Limítrofes	Aumentados
CT	<200	200-239	≥240
LDL-C	<130	130-159	≥160
HDL-C	≥35	-	-
TG	<200	-	≥200*

* devem ser considerados em conjunto com os valores de LDL-C e HDL-C (vide item 3 deste módulo)

* GEPA - Grupo de Estudo e Pesquisa em Aterosclerose; SBC - Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBPC - Sociedade Brasileira de Patologia Clínica; SBAC - Sociedade Brasileira de Análises Clínicas

** multiplicar por 0,02586 para transformar mg/dl de CT, LDL-C e HDL-C em mmol/l, para o oposto multiplicar por 38,6; multiplicar por 0,01196 para transformar mg/dl de TG em mmol/l, para o oposto multiplicar por 88,5

Lípídeos	Idade (anos)	Valores (mg/dl)		
		Desejáveis	Limítrofes	Aumentados
CT		<170	170-199	≥200
LDL-C		<110	110-129	≥130
HDL-C*	<10	≥40	--	--
	10-19	≥35	--	--
TG	<10	≤100	--	>100
	10-19	≤130	--	>130

* valores referenciais de acordo com as recomendações de Kwiterovich

de referência para estas frações lipídicas, adotados por este Consenso, são os recomendados pelo NCEP (tab. II).

2. Avaliação do Perfil Lipídico

A presença de DAC torna obrigatória a determinação do perfil lipídico, independente de idade e sexo.

Adultos - O consenso recomenda que os homens com idade >20 anos e as mulheres na fase pós-menopausa tenham seu perfil lipídico determinado (CT, TG, HDL-C e LDL-C). Nas mulheres na fase pré-menopausa recomenda-se o mesmo procedimento na presença de um ou mais fatores de risco. Nos indivíduos com perfil lipídico desejável e sem outros fatores de risco, as determinações laboratoriais devem ser repetidas a cada 5 anos, desde que as condições clínicas e hábitos de vida permaneçam estáveis. Este intervalo poderá ser reduzido a critério médico.

Para fins de levantamento do risco populacional, o Consenso considera suficiente a determinação do CT.

Crianças e Adolescentes - O rastreamento sistemático do perfil lipídico na infância e adolescência não é atualmente recomendado. Entretanto, este pode ser determinado a critério médico, entre os 2 e 19 anos de idade, se parentes de primeiro grau apresentarem dislipidemia ou prematuramente (antes dos 55 anos de idade) DAC, doença cerebrovascular ou arterial periférica.

3. Risco de DAC

O risco de DAC aumenta significativamente e progressivamente a partir dos valores limítrofes do CT e LDL-C. Em relação ao HDL-C, o risco aumenta à medida que seus valores diminuem. As evidências atuais indicam que a hipertrigliceridemia (>200mg/dl) aumenta o risco de DAC quando associada a HDL-C diminuído e/ou LDL-C elevado. A associação destes desvios lipídicos com outros fatores de risco intensifica a morbi-mortalidade por DAC.

São considerados outros fatores de risco: sexo masculino; hipertensão arterial; tabagismo; obesidade grave

(peso corporal 30%. Ou mais acima do peso ideal); doença cerebrovascular ou arterial periférica; diabetes mellitus; fase pós-menopausa; história familiar de DAC prematura (abaixo dos 55 anos em parente do 1º grau); sedentarismo.

III. Dislipidemias: Principais Tipos, Diagnóstico e Implicações Clínicas

1. Principais Tipos

A apresentação laboratorial das dislipidemias se resume a 4 situações: 1) valores aumentados do CT ou hipercolesterolemia isolada; 2) valores aumentados dos TG ou hipertrigliceridemia isolada; 3) valores aumentados do CT e dos TG ou hiperlipidemia mista; 4) valores diminuídos do HDL-C isoladamente ou em associação a alterações do LDL-C e/ou dos TG.

2. Classificação Fenotípica, Segundo a Expressão Clínico-Laboratorial das Dislipidemias

Desde 1967, a classificação fenotípica de Fredrickson e col (referendada pela OMS em 1970) vem sendo utilizada e teve o mérito de introduzir uma linguagem universal. Embora não leve em conta a etiologia das dislipidemias, tem utilidade para seu diagnóstico inicial (quadro I).

3. Classificação Etiológica das Dislipidemias

De acordo com a sua etiologia, as dislipidemias podem ser primárias ou secundárias. Primárias se consequentes a uma cause hereditária reconhecida ou não, e secundária se consequentes a doença de base ou ao uso de medicamentos.

Quadro II - Principais tipos de hiperlipidemias primárias		
Doença	Fenotipo	Causa primária
Hipercolesterolemia comum	IIa	poligênica: múltiplos fatores genéticos e ambientais
Hipercolesterolemia familiar: homozigótica e heterozigótica	IIa, IIb	ausência total ou parcial dos LDL-receptores; amutações que impedem a função do LDL-receptor
Hipertrigliceridemia comum	IV	poligênica: múltiplos fatores genéticos e ambientais
Hipertrigliceridemia familiar	IV, V	desconhecida
Hiperlipidemia familiar combinada	IIa, IIb IV	aumento da síntese de apo-B-100
Disbetalipoproteinemia	III	expressão genética modificada de apo-E alteração genética ou adquirida do metabolismo das VLDL/LDL
Síndrome de quilomicronemia	I, V	deficiência de LLP ou de seu cofator apo-C-II
Hiperalfalipoproteinemia		desconhecida
Abreviaturas: ver texto		

4. Principais Tipos de Dislipidemias Primárias

A) Hiperlipidemias - Estas encontram-se relacionadas no quadro II. Vale salientar: 1) a elevada prevalência do tipo poligênico; 2) a responsabilidade da hiperlipidemia familiar combinada por cerca de 15% dos casos de DAC prematura e da hipercolesterolemia familiar heterozigótica por 5% dos mesmos.

B) Hipolipidemias - Diminuição das LDL: abetalipoproteinemia e hipobetalipoproteinemia familiar. Diminuição das HDL: hipoalfalipoproteinemia familiar, deficiência familiar da apo-A-I, doença de Tangier.

C) Dislipidemias Secundárias - Nos quadros III e

Quadro I - Classificação fenotípica das hiperlipidemias (Fredrickson e col)							
Fenotipo	Lipoproteínas (principal alteração)				Lípides Plasmáticos (valores mais comuns)		Aparência do plasma ou soro
	Qm	VLDL	IDL	LDL	CT (mg/dl)	TG (mg/dl)	
I	↑↑↑				160-140	1500-5000	sobrenadante cremoso
IIa				↑a↑↑↑	>240	<200	transparente
IIb		↑a↑↑		↑a↑↑↑	240-500	200-500	turvo
III			↑↑a↑↑↑		300-600	300-600	turvo
IV		↑a↑↑↑			<240	300-1000	turvo
V	↑a↑↑↑	↑a↑↑↑			160-400	1500-5000	camada superior cremosa, inferior turva
Abreviaturas: ver texto							

Quadro III - Dislipidemias secundárias conseqüentes a doenças	
Doença	Alterações Laboratoriais Lipídicas
Hipotiroidismo	aumento do CT e, às vezes, dos TG; diminuição de HDL-C
Síndrome nefrótica	aumento do CT; aumento dos TG e diminuição do HDL-C nas formas mais graves
Insuficiência renal crônica	aumento do CT e dos TG e diminuição do HDL-C
Diabetes mellitus	aumento dos TG
Obesidade	aumento dos TG e diminuição do HDL-C
Icterícia obstrutiva	aumento acentuado do CT; acúmulo de LP-X
Alcoolismo	aumento dos TG e, às vezes, dos Qm; aumento do HDL-C; nível variável de LDL-C

Obs.: 1) Aos aumentos de CT correspondem aumentos equivalentes de LDL-C; 2) LP-X é uma lipoproteína, na faixa de densidade da LDL, constituída de colesterol livre e de fosfolípidos, que se acumulam em portadores de icterícia obstrutiva. Abreviaturas: vide texto.

Quadro IV - Dislipidemias secundárias conseqüentes ao uso de medicamentos (efeitos adversos)	
Medicamento	Alterações laboratoriais lipídicas
Diuréticos	aumento dos TG e diminuição do HDL-C
Betabloqueadores destituídos de ASI	aumento dos TG e diminuição do HDL-C
Anticoncepcionais	aumento dos TG
Corticosteróides	aumento do CT e dos TG
Anabolizantes	aumento do CT e diminuição do HDL-C

Obs.: o uso de estrógenos, como reposição em mulheres na fase pós-menopausa, associa-se à diminuição de LDL-C e aumento de VLDL-C e HDL-C; este efeito não é indesejável em seu conjunto.

IV estão relacionados os principais tipos desses distúrbios ocasionados por doenças e uso de medicamentos.

Os mecanismos envolvidos nestas dislipidemias são complexos e não estão inteiramente elucidados. Aos interessados, recomenda-se a leitura de Quintão, citado nas referências deste módulo. Causas menos freqüentes incluem: globulinopatias, anorexia nervosa e hiperuricemia.

5. Dados Clínicos das Principais

Dislipidemias

1- Manifestações de DAC - Mais freqüentes nos tipos IIa, IIb, III e em alguns pacientes que apresentam o tipo IV. Do ponto de vista genotípico, correspondem às

hipercolesterolemias (comum, familiar, combinada familiar), à disbetalipoproteinemia e à hipertrigliceridemia familiar. A síndrome de quilomicronemia não está associada a estas manifestações clínicas; a freqüência de DAC correlaciona-se positivamente com a diminuição de HDL-C.

2 - Xantomas - Xantomas de pálpebras (xantelasma) e xantomas tendinosos podem estar presentes nos portadores de tipo II. Xantomas tuberosos e túbero-eruptivos manifestam-se principalmente no tipo III. Em caso de hipertrigliceridemia acentuada podem surgir xantomas eruptivos. Xantomas localizados na palma das mãos, de cor alaranjada, são peculiares ao tipo III.

3.- Arco córneo - Semelhante em seu aspecto ao arco senil, pode ser encontrado em pacientes com tipo IIa ou IIb.

4 - Pancreatite e crises recorrentes de dor abdominal - Associam-se às hipertrigliceridemias acentuadas, em geral acima de 100mg/dl. Portanto, podem surgir em portadores dos fenotipos I, IV e V.

5 - Manifestações metabólicas - Hiperuricemia e intolerância à glicose associam-se freqüentemente à hipertrigliceridemia do tipo endógeno (fenotipos IV e V).

6 - Lipemia retinal - Pode ser encontrada no fenotipo I (quilomicronemia).

7 - Hepatosplenomegalia - Pode ser encontrada em casos com aumento acentuado de triglicérides.

IV. Relações entre Dislipidemias e

Aterosclerose

O elo entre dislipidemias e aterosclerose é universalmente aceito pelos pesquisadores. Os dados que permitem estabelecer com segurança esse vínculo foram obtidos de estudos epidemiológicos, clínicos, experimentais, anatomopatológicos e terapêuticos, a maioria deles utilizando, para análises, valores bioquímicos das dosagens do CT, TG e HDL-C ou da determinação do LDL-C. Consideraremos separadamente essas frações lipídicas.

CT e LDL-C - Estudos epidemiológicos transversais e longitudinais (Framingham, MRFIT) estabeleceram relação direta entre valores do CT e morbi-mortalidade por DAC. Merecem destaque investigações que analisaram grupos populacionais migrantes que, ao adquirirem outros hábitos alimentares com correspondente elevação do nível médio do CT e LDL-C, tiveram, em relação a grupos controles, significativo aumento na incidência de DAC, sendo esta diretamente relacionada ao nível do CT.

Estudo cooperativo internacional, com dados de necrópsias de indivíduos falecidos por causas não-cardíacas, mostrou concordância entre a extensão da aterosclerose das artérias coronárias e valores médios do CT das amostras estudadas. O mesmo foi observado em

estudos prospectivos, incluindo indivíduos que faleceram por causa violentas, dos quais se tinha conhecimento prévio do CT. Observações clínicas também mostram a precocidade e elevada incidência de DAC em portadores de hipercolesterolemia familiar, nos quais os valores do CT são muito elevados, em geral acima de 400mg/dl. Também em animais de experimentação hipercolesterolêmicos pela ação de dietas especiais e/ou drogas ou por distúrbios genéticos (coelhos Watanabe), desenvolve-se aterosclerose acentuada e difusa. Nos últimos anos, dados de estudos de intervenção terapêutica, com objetivo de prevenção primária ou secundária de DAC, mostraram que reduções do CT e LDL-C podem retardar ou inibir o desenvolvimento da aterosclerose ou mesmo propiciar a sua regressão.

TG - Elevação isolada dos TG não parece elemento aterogênico segundo dados experimentais, epidemiológicos e clínicos. Contudo, há consenso entre os pesquisadores de que os TG são importantes marcadores metabólicos, sinalizando para outras alterações lipídicas com potencial aterogênico. Assim, o achado de hipertrigliceridemia pode indicar: a) hiperlipidemia familiar combinada; b) níveis diminuídos de HDL-C; c) afecções aterogênicas como diabetes mellitus, hipotireoidismo, etc.; d) hipertrigliceridemia familiar, condição que, se acompanhada de baixos valores de HDL-C, pode constituir risco de doença aterosclerótica, embora sua maior expressão clínica seja a pancreatite aguda. Além disso, a hipertrigliceridemia aumenta o risco de trombose por interagir com os fatores de coagulação e plaquetas.

CT e TG simultaneamente aumentados - Algumas dislipidemias têm como substrato fisiopatológico a elevação das IDL ou das VLDL e LDL associadamente, expressas bioquimicamente por aumento simultâneo do CT e TG. Esses distúrbios podem ser conseqüentes a problemas genéticos e/ou ambientais. Estudos epidemiológicos e clínicos identificam, em grande número de portadores de DAC, hiperlipidemia por causas alimentares.

A hiperlipidemia familiar combinada caracteriza-se por elevações variáveis das VLDL e das LDL, ora com predomínio de uma, ora de outra fração. O elemento fisiopatológico fundamental é a concentração aumentada de apo-B-100 nas VLDL, provavelmente por sua maior síntese. Pacientes com esse distúrbio apresentam manifestações clínicas precoces de DAC.

A disbetalipoproteinemia (tipo III classificação de Fredrickson) é distúrbio genético raro, caracterizado por aumento acentuado das IDL, LP altamente aterogênica, e se acompanha de prematura e grave DAC e/ou arteriopatia periférica.

HDL-C - Estudos epidemiológicos longitudinais e transversais demonstraram relação inversa entre níveis de HDL-C e ocorrência de DAC. Dados clínicos são também compatíveis com essa associação, pois doenças genéticas com as HDL diminuídas (deficiência de apolipoproteína A-I) acompanham-se por maior freqüência de DAC. Faltam, contudo, dados experimentais que fundamentem a

associação. Ressalte-se, entretanto, que, em coelhos tornados hipercolesterolêmicos, demonstrou-se a regressão da aterosclerose com elevação dos níveis das HDL, através de injeções venosas de soros homólogos contendo esta fração.

No homem, dados de estudos de prevenção primária e secundária têm sugerido, fortemente, a participação das HDL no desenvolvimento de DAC. A relação do risco de DAC com as frações das HDL (HDL-2 e HDL-3) ainda constitui assunto controverso e sem utilidade prática.

Lp (a) - A Lp (a) é uma LP com estrutura semelhante à LDL, apresentando, além da apo-B-100, outra apoproteína, a apo (a). Pode estar elevada em coronariopatias. Como a apo (a) tem analogia estrutural com o plasminogênio, admite-se que facilite fenômenos trombogênicos. Como seus níveis são determinados geneticamente e são independentes das demais LP (não sofrem influências ambientais), podem representar importante indicação de risco de DAC. A simultaneidade de níveis elevados de LP (a) (>30mg/dl) e de LDL-C (e/ou hipertensão arterial ou tabagismo) parece aumentar o risco de DAC.

Dislipidemias Associadas

a Outros Fatores de Risco

Embora as dislipidemias anteriormente comentadas possam constituir risco independente de DAC, a associação com outros fatores de risco como hipertensão arterial, tabagismo, diabetes mellitus, obesidade do tipo central e estado pós-menopausa, aumentam a sua morbimortalidade.

V. Terapêutica das Dislipidemias

A terapêutica das dislipidemias tem por finalidade fundamental a prevenção primária e secundária da doença aterosclerótica. Eventualmente, pode objetivar a regressão de xantomatos e a diminuição dos riscos de pancreatite aguda.

Para a prevenção primária da aterosclerose, devem ser atingidos valores de LDL-C inferiores a 160mg/dl na ausência de outros dois ou mais fatores de risco e inferiores a 130mg/dl na presença dos mesmos. Quando houver apenas um outro fator de risco, o valor do LDL-C a ser atingido (se <160 ou <130mg/dl) deve ser individualizado de acordo com o tipo de gravidade do fator de risco (p. ex.: hipertensão arterial assume maior gravidade se mal controlada e/ou acompanhada de hipertrofia ventricular esquerda).

Atualmente, em pacientes com DAC, o Consenso preconiza valores de LDL-C inferiores a 100mg/dl, além do rigoroso controle dos outros fatores de risco. Simultaneamente, é recomendável manter valores de HDL-C >35mg/dl e de TG <200mg/dl.

A terapêutica é iniciada com medidas compatíveis com hábitos de vida mais saudáveis: mudanças alimentares, controle de peso, estímulo ao exercício físico e combate ao tabagismo. Não sendo atingidos os objetivos propostos, deve ser considerada a associação de drogas e, excepcionalmente, outras medidas podem vir a ser adotadas.

O tratamento das dislipidemias primárias deve ser mantido indefinidamente, com determinação do perfil lipídico, inicialmente após 2 meses e posteriormente cada 4 a 6 meses. Essas determinações podem ser feitas em períodos diferentes a critério do médico.

No caso da hipercolesterolemia isolada (IIa), o controle pode ser feito apenas através da dosagem de CT que reflete os valores de LDL-C (aproximadamente $CT < 200 \text{mg/dl}$ corresponde a $LDL-C < 130 \text{mg/dl}$, $CT < 240 \text{mg/dl}$ corresponde a $LDL-C < 160 \text{mg/dl}$).

1. Tipos de Dieta e Incorporação de Novos Hábitos

Dieta - Lipídeos Séricos - Aterosclerose

Os estudos correlacionando dieta-aterosclerose foram revisados recentemente pelo “National Research Council Diet and Health” dos EUA. Concluiu-se que o desenvolvimento da aterosclerose é facilitado pela ingestão elevada de gorduras e colesterol e pelo excesso de calorias, conduzindo à obesidade.

Sete grandes estudos epidemiológicos demonstram que a ingestão de ácidos graxos saturados eleva o CT e em especial o LDL-C. A substituição por ácidos graxos poli e mono-insaturados reduz o CT.

A influência do colesterol dietético sobre o CT está bem documentada em animais e humanos, havendo grande variabilidade na magnitude da resposta.

A correlação positiva entre obesidade e DAC está bem estabelecida. Dados atuais indicam maior risco da obesidade de tipo central em contraposição à de tipo periférico. As possíveis explicações fisiopatológicas são: elevação da pressão arterial, aumento do CT, a intolerância à glicose e a redução do HDL-C, frequentemente associados à obesidade e mais intensos na do tipo central. No estudo de Framingham, a obesidade é identificada como fator de risco independente de DAC.

A participação de outros componentes da dieta na etiologia da aterosclerose tem sido exaustivamente investigados. Entre eles podem ser citados os carboidratos, proteínas, álcool, vitaminas e sais minerais. Estudos epidemiológicos sugerem que sua ingestão se correlaciona negativamente com DAC. A excessiva ingestão de açúcares simples (glicose e sacarose) pode se associar ao desenvolvimento de hipertrigliceridemia. A substituição de proteína animal por soja acompanha-se de redução de CT de pacientes hipercolesterolêmicos. O mecanismo para este efeito não está estabelecido.

A relação entre a ingestão de bebidas alcoólicas e DAC ainda não está bem estabelecida. É possível que a elevação do HDL-C associada a este hábito envolva subfrações desta LP não relacionadas à proteção da aterosclerose. Conseqüentemente, não se recomenda o uso destas bebidas para o tratamento ou prevenção de DAC. Contudo, permite-se a ingestão de pequenas doses, desde que não existam contra-indicações clínicas (diabetes, hipertrigliceridemia, hepatopatias, etc).

Com relação aos micronutrientes, ênfase vem sendo dada ao efeito anti-oxidante da vitamina A, b-caroteno, vitamina E e vitamina C. Este efeito poderia ser útil na prevenção da oxidação das LDL, mecanismo importante na fisiopatologia da aterosclerose. Alguns estudos clínicos para prevenção primária, em andamento, sugerem que o b-caroteno e a vitamina E podem ser benéficos, diminuindo o risco de eventos coronarianos. Os mesmos efeitos não têm sido observados com o uso da vitamina C.

É importante ressaltar que as quantidades diárias necessárias de micronutrientes são obtidas através da ingestão adequada de frutas e vegetais.

Dietoterapia nos Hiperlipidemias

O objetivo geral da dietoterapia é reduzir os valores de CT e TG, mantendo-se a necessária adequação nutricional. Nos indivíduos responsivos, a dietoterapia reduz a colesterolemia em até 10-15%, após 45-60 dias. As hipertrigliceridemias respondem mais rapidamente e intensamente às modificações alimentares.

Para o tratamento da hipercolesterolemia podem ser adotadas sugestões de cardápios com graus variáveis de restrição de gordura e colesterol. Como guia de orientação são sugeridos dois níveis de restrição, de acordo com a tabela III. Quando as mudanças do CT em resposta à fase 1 forem inadequadas (mesmo quando já associada a drogas) deve-se passar à fase 2. A dieta vegetariana pode ser eficiente, mas envolve outros princípios e, a longo prazo, pode acarretar algumas importantes deficiências nutricionais se não houver acompanhamento especializado. A participação de nutricionista treinada na área específica de lipídeos é sempre recomendada.

A utilização da dieta na fase 1 e na fase 2, requer a determinação do CT cada 4-6 semanas. A adesão à orientação dietética deve ser avaliada semanalmente no primeiro mês e posteriormente a cada quinzena ou mês. O registro da ingestão de alimentos é útil para a avaliação da mudança dos hábitos alimentares. A cada visita, as orientações dietéticas e comportamentais devem ser reforçadas.

Nas hipertrigliceridemias endógenas, está indicada a redução da ingestão de açúcares simples e bebidas alcoólicas e, se necessário, a diminuição do peso corporal, através de restrição calórica, objetivando alcançar o peso ideal (IMC. entre 19 a 23 para mulheres e 20 a 25 para os homens). Em caso de hiperlipidemia mista (CT e TG endógenas aumentados) combinam-se as medidas propostas anteriormente para cada condição isolada.

Tabela III - Princípios dietéticos para tratamento das hipercolesterolemias		
Nutrientes	Metas Dietéticas	
	Ingestão Recomendada	
	Fase 1	Fase 2
Gordura total	Menos que 30% das calorias totais	
Ácidos graxos saturados	menos que 10% das calorias totais	menos que 7% das calorias totais
Ácidos graxos polinsaturados	Até 10% das calorias totais	
Ácidos graxos monoinsaturados	10% a 15% das calorias totais	
Carboidratos	50% a 60% das calorias totais	
Proteínas	1g/kg de peso ideal	
Colesterol	<300 mg/dia	<200 mg/dia
Calorias totais	Para atingir ou manter o peso desejável	

Para o tratamento das quilomicronemias, recomenda-se reduzir a ingestão de gordura total (saturadas e insaturadas) para 5-10g/dia, e a introdução de óleos contendo TG de cadeia média.

Do ponto de vista prático, as seguintes atitudes podem ser adotadas:

a) colesterol: para reduzir a ingestão de colesterol, deve-se restringir o consumo de gema de ovo (uma gema de ovo contém cerca de 225mg de colesterol), carnes vermelhas, carne de porco, vísceras (fígado, miolo, miúdos), de pele de animais (peru, frango, porco), de alguns animais marinhos (camarão, lagosta, sardinha e frutos do mar). Entre as carnes, as partes brancas do frango e peru e as de peixe são as que contém menores taxas de colesterol. Deve-se lembrar que ovos participam também da receita de uma série de alimentos;

b) ácidos graxos saturados: para diminuir a ingestão de ácidos graxos saturados, aconselha-se a restrição de gordura de origem animal (gordura das carnes, leite e derivados), de alguns tipos de óleos vegetais (dendê e côco) e de alguns frutos (côco);

c) ácidos graxos insaturados: para o aumento da ingestão de ácidos graxos insaturados deve-se lembrar que: os mono-insaturados estruturalmente denominados ômega-9, por exemplo o ácido oléico, são encontrados em maior concentração nos óleos de oliva, açafrão, girassol e canola; os insaturados do grupo ômega-3 (eicosapentanóico e docosahexanóico) fazem parte da composição de peixes e animais marinhos, principalmente dos de água fria e não possuem ação evidente sobre CT. Contudo, como alguns estudos mostram menor inci-

dência de DAC em populações que consomem peixe, recomenda-se a preferência pelo uso dessa carne. É provável que este efeito benéfico decorra de ação anti-agregante e anti-oxidante desses ácidos; os insaturados do grupo ômega-6 (linoléico e araquidônico) são encontrados nos óleos de origem vegetal (soja, milho, girassol e arroz); a associação de mono-insaturados e insaturados do grupo ômega-6, na proporção de 1:3 parece ter ação mais acentuada na redução de CT; a cocção em condições caseiras tem pouca influência sobre o grau de insaturação dos ácidos graxos;

d) margarinas: as margarinas são substitutos das manteigas e têm composição lipídica variada. Possuem diferentes proporções de ácidos graxos saturados, poli-insaturados, mono-insaturados e de ácidos graxos na forma trans-isomérica. Não possuem colesterol. A ingestão de trans-isômeros parece elevar CT e reduzir a HDL-C. Existe no mercado nacional grande número de margarinas (82 a 85% de gordura total), de cremes vegetais (60 a 65%) e de halvarinas (39 a 51%). Popularmente, porém, todos são conhecidos como margarinas. Esses produtos são fabricados com diferentes óleos (girassol, milho, soja, palma, etc.) e por processos industriais variáveis. Poucas marcas exibem nos rótulos sua composição em ácidos graxos. A substituição de manteiga por margarina na alimentação traz como vantagem a redução na ingestão de colesterol. O uso de cremes vegetais e halvarinas tem a vantagem de reduzir a ingestão de quantidade de gorduras da dieta. O aumento na ingestão de poli e mono-insaturados e a redução na ingestão de saturados depende da composição da margarina. As margarinas cremosas são em geral mais poli-insaturadas. A substituição de manteiga por margarina, sem análise de sua composição, não representa portanto, por si só, vantagem dietoterápica importante. Deve-se dar atenção especial aos produtos que tragam estampado nos rótulos a composição em ácidos graxos, dando preferência àqueles cujo teor de ácidos graxos insaturados seja maior do que o de saturados. Também deve ser dada preferência aos produtos que tenham baixo teor de ácidos graxos na forma trans-isométrica.

e) fibras: são carboidratos complexos não absorvidos pelo intestino e são encontradas nos legumes, frutas, verduras e cereais integrais. As fibras solúveis (pectina e certas gomas, presentes por exemplo, em maçã e em grãos) podem levar à diminuição do CT. As fibras insolúveis (cujo componente fundamental é a celulose) não têm ação sobre o CT, mas são úteis na diminuição da ingestão calórica.

f) lecitina: encontrada principalmente na soja, é um fosfolípide sem ação sobre o CT.

As tabelas IV e V contém recomendações práticas para a formulação de cardápios.

Outras Recomendações

Combate ao tabagismo - O tabagismo é um importan-

Consenso brasileiro sobre dislipidemias

te fator de risco de DAC. Tem efeito adverso sobre as LP, diminuindo as HDL, além de efeito trombogênico por aumentar a agregação plaquetária. Sua interrupção reduz significativamente a morbi-mortalidade por DAC.

Estímulo ao exercício físico - A prática de exercício físico regular aumenta o HDL-C, aumenta a sensibilidade à insulina, tende a reduzir a pressão arterial, além de colaborar no controle do peso corporal e na redução dos TG. O planejamento de programas de exercício requer avaliação cardiológica prévia.

2. Tratamento Farmacológico.

Dentre os medicamentos, que possuem diferentes

mecanismos de ação, são destacados aqueles em uso em nosso país.

Fibratos

Diminuem a síntese hepática das VLDL, em decorrência da menor liberação de ácidos graxos no tecido adiposo, aumentam a atividade da LLP e conseqüentemente a lipólise das VLDL circulantes e o clearance de seus remanescentes; diminuem a síntese hepática de apo-B; aumentam a atividade dos receptores hepáticos para as LDL, elevam os níveis das HDL; diminuem a fibrinogenemia, a atividade do fator VII e aumentam a ca-

Grupo de alimentos	Calorias	Nível calórico			
		1200	1500	2000	2500
		Nº de porções por dia para cada grupo de alimentos			
Fase 1	leite ou derivados	2	2	3	3,5
	pães-amiláceos	4	5	7	9
	frutas	3,5	4,5	6	7
	vegetais	3,5	5	6	7
	carnes	3,5	4,5	6	7
	gorduras	4	5	7	8
Fase 2	leite ou derivados	1	1,5	2	2,5
	pães-amiláceos	5	6	8	9,5
	frutas	4	4,5	6	7
	vegetais	4	5	7	8,5
	carnes	3,5	4,5	6	7
	gorduras	4	5	7	8

Leite ou derivados	120ml de leite desnatado, a 0,5% ou 1% 240ml de iogurte desnatado 30g de queijo sem gordura ou 120g de ricota
Pães, cereais, arroz, feijão, macarrão e similares, e amiláceos	1 fatia de pão 120g de cereal 120g de arroz cozido ou macarrão 60-120g de vegetais amiláceos 240ml de sopa hipogordurosa
Vegetais e frutas	1 porção média de fruta ou 120ml de suco sem adição de açúcar 120g a 240g de vegetais cozidos ou crus
Carnes, aves, peixes	1 porção=90g cozida ou 120g crua de carne magra e frango ou peru sem pele
Gorduras e óleos	1 colher de chá (5ml) de óleo ou margarina tradicional 2 colheres de chá (10ml) de margarina 2 colheres de sopa (15ml) de maionese 3 colheres de chá de sementes 1/2 abacate 10 azeitonas pequenas ou 5 médias

* American Heart Association

pacidade fibrinolítica do plasma. Pelas ações sobre a coagulação sangüínea, potencializam a ação de anticoagulantes orais. Possuem também certo efeito hipoglicemiante. Alguns estudos sugerem diminuição dos níveis elevados de Lp(a).

Administrados por via oral, são rapidamente absorvidos pelo intestino e excretados pela urina. Sua ação começa a ser verificada a partir do 5º dia de tratamento. Diminuem principalmente os níveis dos TG e das VLDL (até 70%) e também do CT e LDL-C (até 20%). Em alguns casos com hipertrigliceridemia acentuada, pode ocorrer elevação do LDL-C. Elevam as taxas do HDL-C (até 25%) e não têm ação sobre os Qm. São bem tolerados, mas podem provocar sintomas gastrintestinais (náuseas, vômitos, cores abdominais, diarreia), tonturas, cefaléia, insônia, colestase, prurido, urticária, diminuição da libido, cores musculares, astenia e miosite. Podem induzir leucopenia e aumento da CPK, TGO, TGP e creatinina. Em geral, esses efeitos aparecem nos primeiros meses de uso e desaparecem mesmo sem interrupção ou mudança de posologia. Não devem ser utilizados em pacientes com alteração da função renal ou hepática, litíase biliar e em mulheres grávidas ou na fase de aleitamento; exigem controle mais freqüente do tempo de protrombina e da glicemia, respectivamente nos pacientes em uso de anticoagulantes e diabéticos. Redução da dose do anticoagulante é recomendada quando se inicia a terapêutica com fibratos.

São empregados no tratamento das hipertrigliceridemias endógenas e das hiperlipidemias mistas (II b, familiar

combinada e disbetalipoproteinemia). Podem também ser utilizados nas hipercolesterolemias leves (CT <250mg dl).

Apresentação e posologia: 1) bezafibrato - cápsulas de 200mg e de 400mg (liberação lenta). A dose máxima diária é de 600mg; 2) genfibrozil - cápsulas de 300mg e 600mg. A dose diária pode chegar até 1.200mg; 3) fenofibrate -cápsulas de 200mg (de liberação lenta), dose diária - 400mg.

Obs.: Todos os fibratos devem ser ingeridos durante as refeições.

Ácido Nicotínico e Derivados

Inibem a lipase-hormônio sensível intracelular do tecido adiposo, diminuindo a liberação de AGL desse tecido para o fígado e conseqüentemente a formação das VLDL; diminuem também a síntese de apo-B e das LDL e o clearance das HDL; aumentam o catabolismo da Lp (a). São rapidamente absorvidos por via oral, distribuem-se para todos os tecidos e são eliminados pela urina. Da sua ação resultam diminuição do CT e LDL-C (até 30%), dos TG e das VLDL (até 80%), da Lp(a) (até 38%) e elevação do HDL-C (até 30%).

A tolerância ao ácido nicotínico é má. Provoca rubor facial, prurido, eritema, arritmia, cores abdominais, náuseas, elevação das transaminases hepáticas e do ácido

úrico, diminuição da tolerância à glicose. O rubor cutâneo, provavelmente mediado por prostaglandina, pode ser minimizado pela ingestão de 100mg de aspirina, 30min antes de sua administração. O derivado acipimox é melhor tolerado, não elevando a glicemia e a uricemia.

São indicados no tratamento das hiperlipidemias mistas (II b, familiar combinada, disbetalipoproteinemia) e hipercolesterolemia isolada.

Apresentação e posologia: O ácido nicotínico é encontrado em farmácias de manipulação; sua dose é de 3 a 6g/dia, dividida em 3-4 tomadas. Aconselha-se iniciar a terapêutica com doses pequenas (100-250mg/dia) e ir aumentando progressivamente. O derivado acipimox é apresentado na forma de comprimidos de 250mg e a dose máxima diária é de 750mg.

Seqüestrantes de

Ácidos Biliares

Bloqueiam o ciclo êntero-hepático dos ácidos biliares e aumentam o número de receptores para as LDL. Conseqüentemente diminuem o CT e LDL-C (até 30%). Como aumentam a síntese das VLDL, podem elevar os TG (10-20%). Não alteram HDL-C embora possam ser observados aumentos dessa fração (3-8%), provavelmente decorrente de maior ativação da lecitina colesterol acil-transferase (LCAT). Não reduzem as concentrações plasmáticas de Lp(a).

Pelo sabor desagradável, não são bem tolerados mas não induzem reações tóxicas sistêmicas por não serem absorvidos. Provocam obstipação intestinal, náuseas, meteorismo, cores abdominais e raramente esteatorréia; interferem na absorção de digitálicos, fenobarbital, tetraciclina, fenilbutazona, anticoagulantes orais, vitaminas lipossolúveis e bloqueadores beta-adrenérgicos.

São indicados para a terapêutica das diversas formas de hipercolesterolemia isolada, particularmente na forma familiar heterozigótica. Podem ser usados durante a gravidez e na infância, embora seja necessária maior atenção para evitar deficiências vitamínicas. Não devem ser usados na presença de obstipação intestinal e de hipertrigliceridemia. Se esta ocorrer durante a sua administração e a diminuição da colesterolemia for satisfatória, pode-se associar um fibrato.

Apresentação e posologia: No Brasil, só existe a colestiramina, apresentada em forma de pó, em envelopes de 4g, solúvel em água ou em sucos. Inicia-se a terapêutica com 4 a 8g/dia, até atingir dose de 16 a 24g dia. Deve ser administrada 1h antes ou 4h depois da ingestão de medicamentos sobre os quais interfere na absorção.

Probucol

Seu mecanismo de ação hipolipemiante não está totalmente esclarecido. Entretanto, sabe-se que diminui a

absorção intestinal de colesterol e aumenta a capture das LDL por via não-receptor. Aumenta também a excreção de ácidos biliares, diminui a síntese hepática e secreção das VLDL; diminui a síntese e aumenta o catabolismo de apo-A-I e A-II; estimula a proteína de transferência (CETP), aumentando a transferência do colesterol das HDL para outras LP e retire o colesterol da célula. Esta última ação poderia explicar a redução de xantomias. Estimula a produção de apo-E. Possui ação anti-oxidante, diminuindo a capture das LDL pelos macrófagos. É absorvido por via oral, eliminando-se através da bile e fezes, mas se deposita em tecido adiposo, sendo liberado lentamente, até por 6 meses. De sua ação, resultam diminuição do CT e LDL-C (15-20%) e do HDL-C (até 30%); não altera os TG.

Sua tolerância é boa, mas pode provocar tonturas, cefaléia e distúrbios gastrintestinais, como diarreia, náuseas, empachamento pós-prandial; raramente há elevação de enzimas hepáticas e manifestações alérgicas. Pode prolongar o intervalo QT do ECG.

Tem sido usado no tratamento da hipercolesterolemia isolada apesar do modesto efeito redutor. Todavia é provável que tenha efeito benéfico sobre a progressão da aterosclerose, através do seu efeito anti-oxidante.

Apresentação e posologia: É apresentado na forma de comprimidos (250mg) e a dose máxima é de 500mg 2x/dia (2 comprimidos no café da manhã e 2 no jantar).

Ácidos Graxos Ômega-3

Diminuem a produção das VLDL e modificam o metabolismo das prostaglandinas. Todavia, sua ação efetiva sobre as LP requer doses elevadas (10-20g/dia), limitando-se o seu uso eventualmente associado a fibratos em raros casos de hipertrigliceridemias resistentes.

Vastatinas

Conhecidas também por estatinas, estes fármacos inibem parcialmente a HMG-CoA redutase, levando à diminuição da síntese intracelular do colesterol, aumento da formação dos LDL-receptores e diminuição da secreção das VLDL. Diminuem a produção e aumentam o catabolismo das LDL; diminuem a formação de apo-B e a concentração de CETP. Sua ação sobre a Lp(a) é controversa. Não prejudicam a formação hormonal e não interferem na formação e função da membrana celular.

São absorvidas por via oral, distribuem-se seletivamente para o fígado, são excretadas principalmente pelas fezes (83%) e urine (10%). Seu efeito começa a ser verificado após 2 semanas de uso, estabilizando-se a partir da

4ª semana. Dele resultam diminuições do CT (ao redor de 30%) e LDL-C (até 40%), dos TG e das VLDL (em torno de 20%) e elevação do HDL-C (em torno de 10%).

São bem tolerados, mas podem ocasionar efeitos colaterais em até 2% dos pacientes: sintomas gastrintestinais, cores musculares, elevação da TGO, TGP e CPK. Essas alterações são transitórias, desaparecendo espontaneamente ou com a suspensão da droga. Não requerem interrupção do tratamento elevações de até 3 vezes o valor inicial da TGO e TGP e até 10 vezes da CPK. Dores musculares podem ou não ser acompanhadas por elevação da CPK. Rabdomiólise pode ocorrer na presença de associação com imunossuppressores, fibratos, ácido nicotínico e eritromicina. Eventuais distúrbios do sono também são relatados por alguns pacientes.

São hoje considerados medicamentos de primeira escolha para a terapêutica da hipercolesterolemia isolada, poligênica ou familiar heterozigótica. Na forma homozigótica, pode haver pequena resposta em decorrência de ação não ligada a LDL-receptores. Existem relatos na literatura mostrando seus efeitos benéficos nos tipos II, III e na hiperlipidemia combinada familiar.

Não são indicadas para mulheres grávidas ou em fase de aleitamento e para aquelas com possibilidade de engravidar. Seu emprego em crianças e adolescentes ainda não está definitivamente esclarecido. Estudos a longo prazo demonstram a segurança das vastatins em indivíduos acima de 20 anos e em idosos. São contra-indicadas, ainda, na presença de doença hepática e de elevações persistentes das transaminases hepáticas e de bilirrubinas. Podem ser usadas em renais crônicos.

Apresentação e posologia: No Brasil são comercializadas lovastatina, sinvastatina e pravastatina. São apresentadas em forma de comprimidos de 10 ou 20mg. As doses diárias habituais são: lovastatina 20mg (máximo de 80mg); sinvastatina 10mg (máximo de 40mg) e pravastatina 10mg (máximo de 40mg).

Os comprimidos nas doses habituais devem ser administrados no jantar. Doses mais elevadas podem ser repartidas pela manhã e à noite. Os ajustes das doses devem ser feitos, se necessário, a cada 4 semanas. Não foi descrita taquifilaxia.

Opções Medicamentosas nos Principais

Tipos de Dislipidemias

Na presença de hipertrigliceridemia (tipos IV e V) são utilizados os fibratos e o ácido nicotínico. No tipo I, nenhum medicamento é utilizado.

Quando a hipercolesterolemia é isolada (IIa), são empregadas as vastatins, os sequestrantes de ácidos biliares, o ácido nicotínico, o probucol e os fibratos.

Nas hiperlipidemias mistas (IIb, III) podem ser utilizadas as vastatins, os fibratos e o ácido nicotínico.

Na hiperlipidemia combinada familiar, a escolha do medicamento depende de sua forma de expressão como

hipercolesterolemia isolada (IIa), como hipertrigliceridemia isolada (IV) ou como hiperlipidemia mista (IIb).

Na presença de diminuição isolada de HDL-C, não é recomendado o uso de medicamentos. Entretanto, deve-se estimular a correção da obesidade, a prática de exercícios físicos continuados e abandono do vício de fumar.

As indicações para intervenção medicamentosa sobre valores elevados de Lp(a) ainda não estão definidas.

Associação de Medicamentos

Não havendo resposta satisfatória à terapêutica dietética e a um medicamento, pode-se proceder à associação de medicamentos. Este procedimento, além de melhorar resultados, permite a utilização de doses menores de cada medicamento, diminuindo a possibilidade de efeitos colaterais e aumentando a sua tolerância.

Assim, em casos de hipercolesterolemia familiar, as vastatinas podem ser associadas às resinas, ao ácido nicotínico, ao probucol e ao ácido nicotínico + resinas. Para o tratamento da hiperlipidemia combinada familiar, pode-se associar resinas a fibratos ou o ácido nicotínico. Na hipertrigliceridemia do tipo V, os fibratos podem ser utilizados associados ao ácido nicotínico.

Há associações que merecem particular cuidado por seus eventuais efeitos colaterais potencialmente graves, como por exemplo, vastatinas com fibratos ou ácido nicotínico.

Fatores Individuais que Podem Afetar a Resposta aos Hipolipemiantes

São eles: 1) diferentes graus na absorção e metabolismo dos diversos medicamentos; 2) uso concomitante de drogas que podem alterar o perfil lipídico (bloqueadores β -adrenérgicos, diuréticos, progestágenos, bebidas alcoólicas); 3) condição hormonal da mulher (o nível estrogênico influencia a resposta); 4) tipo da hiperlipidemia; 5) adesão à terapêutica.

3. Tratamento das Dislipidemias em Grupos Especiais

Crianças e Adolescentes - O tratamento objetiva atingir taxas de LDL-C inferiores a 110mg/dl. É iniciado a partir dos dois anos com dieta (fase I da AHA) e, para tanto, é necessário avaliar os hábitos alimentares da criança e da família. Deve-se encorajar a ingestão de fibras, desestimular a ingestão frequente de alimentos ricos em colesterol e gorduras saturadas (como hamburgers, salsichas, cremes, etc).

Após a manutenção da dieta por 6 meses a 1 ano, se os níveis de LDL-C se mantiverem acima de 190mg/dl, ou acima de 160mg/dl na presença de antecedentes familiares de doença aterosclerótica ou dois outros fatores de

risco, as crianças e adolescentes devem ser encaminhados para centros de referência onde poderá ser cogitada a tomada de medidas farmacológicas ou alternativas.

Idosos - No tratamento do idoso, as medidas devem ser individualizadas, levando-se em consideração a idade biológica e a idade cronológica (arbitrariamente, limite de 75 anos), o seu estado geral, as doenças crônicas associadas, interações medicamentosas. Até o momento, não há dados demonstrativos de que o tratamento altere a evolução da doença aterosclerótica ou que prolongue a vida do idoso.

Para a hipercolesterolemia, deve ser indicada a dieta fase I da AHA com especial atenção para a manutenção da ingestão calórica e vitamínica do idoso.

No tratamento farmacológico, empregam-se como drogas de primeira escolha as vastatinas, cuja segurança e eficácia já foi demonstrada. Outras drogas podem ser empregadas, com especial atenção para a manutenção da ingestão calórica adequada. Os demais hipolipemiantes podem ser usados, levando-se em consideração a maior possibilidade de efeitos colaterais.

Para a hipertrigliceridemia, o tratamento é igual ao do adulto jovem, observando-se as necessidades calóricas e vitamínicas do idoso.

Mulheres - O tratamento das dislipidemias nas mulheres deve levar em conta a possibilidade de gestação. Quando essa possibilidade existe, é feita a orientação dietética e, se for necessário, empregar fármacos, utilizando-se resinas sequestrantes de ácidos biliares por não serem absorvíveis. Durante a gestação, preconiza-se somente a dieta, que deve assegurar as necessidades básicas da gestante.

No período pós-menopausa, além da dietoterapia é recomendável a consulta ao ginecologista antes de iniciar a terapêutica, a fim de verificar a necessidade de reposição hormonal. Sabe-se que os estrógenos diminuem LDL-C (até 25%) e aumentam HDL-C até 20%, mas podem provocar aumento também dos TG.

Dislipidemias Genéticas Graves

Para as hiperlipidemias em que a resposta à dieta e farmacoterapia é mínima, outras medidas de tratamento (plasmaferese, LDL-afereze, anastomose ileal parcial e transplante de fígado) podem ser empregadas. Para tanto, os pacientes devem ser encaminhados a centros de referência.

VI. Prevenção de DAC

Prevenção primária

Metanálise de seis estudos controlados de intervenção dietética e/ou medicamentosa em 12457 homens hipercolesterolêmicos sem DAC, mostrou que a redução média de 10% do CT, por 4 a 5 anos, determina frequência de eventos coronários 26% menor que a observada em

Consenso brasileiro sobre dislipidemias

12390 indivíduos tomados como controle. Esses estudos indicam que a redução de 1% de CT em hipercolesterolêmicos corresponde diminuição de 2% de eventos de DAC. O aumento da mortalidade total e a ocorrência de neoplasias e mortes violentas, observadas em alguns desses estudos, não puderam ser vinculados à redução do CT.

Prevenção secundária

a) estudos clínicos: em coronariopatas com infarto do miocárdio progressivo, cujos valores do CT foram diminuídos por intervenção dietética e/ou medicamentosa, por mais de 3 anos, houve redução significativa da mortalidade e de novos episódios da doença quando comparados a controles; **b) estudos angiográficos:** através de estudos

angiográficos controlados pode-se evidenciar que, interferindo sobre os distúrbios lipídicos, é possível influenciar a evolução das lesões ateroscleróticas. Pelo rigor metodológico na avaliação dos resultados (grupo controle, randomização, avaliações angiográficas “cegas”, quantificação comparativa das lesões), merecem destaque os estudos expostos no quadro anexo.

Analisando em conjunto essas investigações, verifica-se que, no grupo controle, houve 56% de progressão e 7% de regressão das lesões coronarianas. No grupo sobre o qual foi induzida redução do CT houve 26% de progressão e 26% de regressão dessas lesões.

Finalizando, concluímos que o tratamento efetivo e permanente das dislipidemias pode: diminuir a velocidade de progressão, estabilizar as lesões ateroscleróticas e promover sua regressão; evitar o aparecimento de novas lesões; reduzir o aparecimento de eventos coronarianos. Em

Ensaio para diminuir lípidos: achados arteriográficos e frequências de eventos adversos cardiovasculares							
	Pacientes Controles			Pacientes Tratados			Redução de eventos (%)
	Progressão	Regressão estenose*	Mudança na	Progressão	Regressão	Mudança na estenose*	
	%	%	%	%	%	%	
NHLBI (D+R)	35,1	1,8	-	25,4	3,4	-	33,0
CLAS (D+C+N)	61,0	3,6	-	39,0	16,0	-	25,0
CLAS II (D+C+N)	83,0	6,0	-	30,0	18,0	-	43,0
POSCH (D+S)	65,0	6,0	-	37,0	14,0	-	26,0
LIFESTYLE	-	-	3,4	-	-	-2,2	Ovs1
FATS (N+C)	46,0	11,0	2,1	25,0	39,0	-0,9a	80,0
FATS (L+C)				21,0	32,0	-0,7b	73,0
SCOR (D+C+L+N)	41,0	13,0	0,8	20,0	33,0	-1,5c	1vs0
STARS (D)	46,0	4,0	5,8	15,0	38,0	-1,1	69,0
STARS(D+Cr)				12,0	33,0	-1,9d	89,0

*mudança no percentual de estenose representa a diferença entre percentuais das áreas médias de estenose antes e depois do tratamento; **eventos definem ocorrências cardiovasculares (morte súbita, IAM fatal e não fatal e procedimentos de reperfusão ou revascularização); NHLBI II- National Heart, Lung and Blood Institute Type II Coronary Intervention Trial; CLAS- Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study; POSCH- Program on Surgical Control of Hyperlipidemia; LIFESTYLE- Lifestyle Heart Trial; FATS- Familial Atherosclerosis Treatment Study; SCOR- Arteriosclerosis Specialized Center of Research Intervention Trial; STARS- Sant Thomas Atherosclerosis Regression Study; D- diet; C- colestipol; Cr- colestiramina; L- lovostatina; N- niacina; S- surgery; a=p<0,003, b=<0,02, c=p<0,04, d=p<0,01.

conseqüência, os custos para a manutenção da saúde e tratamento das doenças podem ser reduzidos.

Referências a Serem Consultados

I- Lípidos e Lipoproteínas e sua Determinação

1. Gerique JAG - Diagnóstico, In: Lipoproteínas Plasmáticas. Barcelona, 1986;86:69-76
2. Gerique JAG - Metodos de Laboratorio para el Estudio de las Dislipemias. In: Lipoproteínas Plasmáticas. Barcelona, 1986;77-90
3. Warwick G, Parckard CJ, Shepherd - Plasma Lipid Measurement. Curr Opin Lipidol, 1990;1:500-2
4. Bachorik PS - Developing guidelines for reliable triglyceride, high-density lipoprotein cholesterol measurement. Curr Opin Lipidol, 1991;2:349-54
5. Garcia RC, Oliveira HCF - Fisiologia das lipoproteínas. IN: Quintão ECR (ed) - Colesterol e Aterosclerose. Rio de Janeiro, Qualitymark, 1992; pp1-30.
6. Garcia RC - Diagnóstico laboratorial das dislipidemias - Validade dos métodos laboratoriais. In: Quintão ECR (ed) - Colesterol e Aterosclerose. Rio de Janeiro, Qualitymark, 1992, pp 1-30.

II- Valores de Referência dos Lípidos Plasmáticos e Risco de Doença Arterial Coronária (DAC)

1. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Arch Int Med. 1988; 148: 36-69.
2. Study Group, European Atherosclerosis Society. The recognition and management of hyperlipidaemia in adults: a policy statement of the European Atherosclerosis Society. Eur H J. 1988; 9: 571-600.
3. Assman G, Betteridge DJ, Gotto Jr AM, Steiner G - Management of the hypertriglyceridemic patients. Treatment, classification and goals. Am J Cardiol, 1991; 68: 30A-34A.
4. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. NIH Publication N° 91-2732, September 1991.
5. Kwtierovich Jr PO - Beyond Cholesterol. The John Hopkins Complete Guide Avoiding Heart Disease. The John Hopkins Press, 1989.

III- Dislipidemias: Principais Tipos, Diagnóstico e Implicações Clínicas

1. Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. Bull Wld Hlth Org. 1970; 43: 891-915.
2. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Arch Intern Med. 1988;148: 36-69.
3. Farmer UA, Gotto AM - Risk Factors for Coronary Artery Disease. In: Braunwald E (ed) - Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 4th ed, Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp. 1135-39.
4. Quintão ECR - Hiperlipidemia: Etiologia, In: Quintão ECR (ed) Colesterol e Aterosclerose. Rio de Janeiro, Qualitymark, 1992, pp. 71.

IV - Relações entre Dislipidemias e Aterosclerose

1. Giannini SD - Doença coronariana aterosclerótica e colesterol. Rev

Bras Med. 1989; 46: 31-8.

2. Giannini SD - Prevenção primária e secundária da doença coronária aterosclerótica. Rev Bras Med. 1990; 47: 113-19
3. Pyoralla K - Determinants of plasma HDL cholesterol level and its status as a CHD risk factor. Lipid Rev, 1990; 4: 25-30.
4. Giannini SD - Fatores de risco na aterogênese. In: Quintão E, (ed). Colesterol e Aterosclerose, Rio de Janeiro, Qualitymark, 1992, p 137.
5. Giannini SD - Prevenção na Coronariopatia. Ibid p. 125.
6. Loscalzo J - Lipoprotein (a). A unique risk factor for atherothrombotic disease. Atherosclerosis, 1990; 10:672.

V- Terapêutica das Dislipidemias

1. National Research Council Committee on Diet and Health: Diet and Health. Implications for Reducing Chronic Disease Risk. Washington, DC, National Academy Press, 1989.
2. Hatcher LF, Flavell DP, Illingworth DR - Dietary therapy of hypercholesterolemia. Practical Cardiology, Special Issue, May 1988, 31-37.
3. Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Arch Intern Med. 1988; 148: 36-69.
4. Forti N - Como diagnosticar e tratar a hipercolesterolemia. Rev Bras Med. 1989; 46: 39-45.
5. Bertolami M - Drogas nas hiperlipidemias. In: Quintão E - Colesterol e Aterosclerose. Rio de Janeiro, Qualitymark, p. 1992; 195.
6. Quintão E - Drogas: mecanismo de ação. In: Quintão E, (ed) Colesterol e Aterosclerose. Rio de Janeiro, Qualitymark, 1992; p. 225.
7. Pritchard JS, Illingworth DR - Drug therapy of hyperlipidemia. Current problems in cardiology. 1992;17: 551-605.
8. Nakandakare E - Tratamentos alternativos da hipercolesterolemia familiar. In: Quintão E (ed) Colesterol e Aterosclerose. Rio de Janeiro, Qualitymark, 1992; p. 245.
9. Quintão E Hipercolesterolemia na Infancia. In: Quintão E (ed) Colesterol e Aterosclerose. Rio de Janeiro, Qualitymark, 1992; p. 149.
10. National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. NIH Publication, 1991; 91:2732.
11. Highlights of the Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Am Fam Phys, 1992; 45: 2127-36.
12. Rossouw J - Current issues in lipid lowering therapy: Treatment of hyperlipidaemia in the young, in the elderly and in women. Lipid Rev, 1990; 4: 81-8.
13. Thelle D - Women and coronary heart disease. A review with special emphasis on some risk factors. Lipid Rev, 1990; 4: 33-8.
14. Rubin GM, Sidney S, Black DM et al - High blood cholesterol in elderly men and the excess risk for coronary heart disease. Ann Intern Med, 1990; 113: 916-20.
15. LaRosa JC, Cleeman JI - Cholesterol-lowering as treatment for established coronary heart disease. Circulation, 1992; 85: 1229-35.
16. Gotto AM - Overview of a current issues in management of dyslipidemia. Am J Cardiol, 1993; 71: 3B-8B.

VI - Prevenção de DAC

1. Muldon MF, Maniuck SB, Matthews KA - Lovvenng cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. Br Med J, 1990; 301:309-14.
2. Criqui MH - Cholesterol primary and secondary prevention and all-cause mortality. Ann Int Med, 1991; 115: 973-6.
3. Giannini SD - Vale a pena tratar dislipidemia de coronariopatas? Arq Bras Cardiol, 1992; 58: 253-4.
4. Brown GB, Zhao XQ, Albers JJ - Plaque regression and clinical events in coronary disease Primary Cardiology, 1992; 18: 6-27.