

Aterosclerose/Dislipidemias



MEDCLIN – Atualização em Medicina Clínica – 10.04.2024

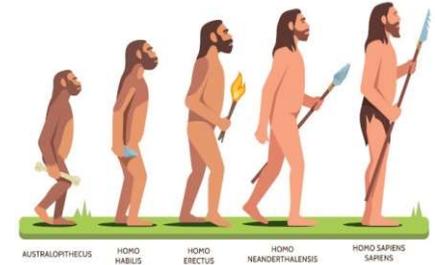
Francisco Costa

Professor de Cardiologia da Universidade Federal de Alagoas

Conselheiro do CREMAL

Aterosclerose/dislipidemias

Linha do tempo



- **Anitschkow:** Hipercolesterolemia e aterosclerose grave em aorta de coelhos alimentados com colesterol puro – 1913
- **Carl Müller:** Conexão genética entre colesterol e ataques cardíacos – 1939
- **Gofman:** Caráter pernicioso da LDL-C e protetor da HDL-C – 1949
- **Ansel Keys:** Nexo causal entre colesterol e aterosclerose – 1966: estudo dos 7 países, ataque cardíaco em 15.000 homens, *follow up* de 10 anos
- **Estudo de Framingham:** Evidências sólidas entre colesterol e aterosclerose – 1948
- **Década de 1960:** Fibratos e ácido nicotínico
- **Akira Endo:** Citrinina e inibição da HMG-CoA redutase (nefrotoxicidade) – 1976
- **Compactina:** Considerada a primeira estatina: linfoma em cães – 1981
- **Lovastatina:** Descoberta no final da década de 1970, lançada em 1987

Aterosclerose/Dislipidemias

Metabolismo lipídico

- Fosfolípidos
- Colesterol
- Triglicerídeos
- Ácidos graxos

Lipoproteínas

- Permitem a solubilização e o transporte dos lípidos
- Composição: Apolipoproteínas e lípidos

Aterosclerose/Dislipidemias

Lipoproteínas

- **Quilomícrons:** Grandes partículas, pouco densas, ricas em TG
- **VLDL:** Ricas em TG
- **IDL:** Densidade intermediária
- **LDL:** Baixa densidade
- **HDL:** Alta densidade
- **Lp (a):** Resultante de ligação de LDL-C + Apo (A)

Aterosclerose/Dislipidemias

Lípides – funções orgânicas

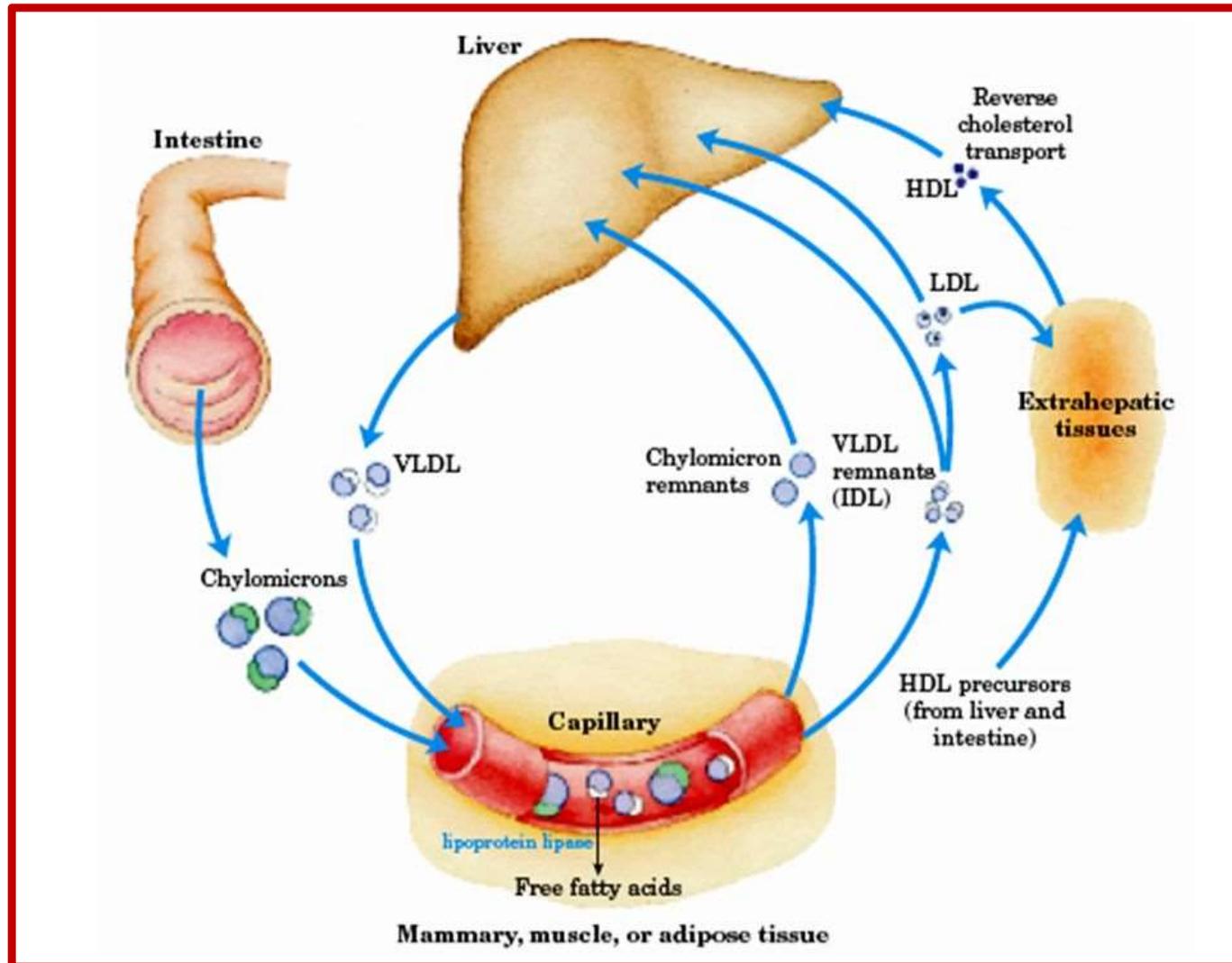
- Formação das membranas celulares
- Produção hormonal
- Produção de ácidos biliares
- Precursor da vitamina D
- Fornecimento de energia
- Transporte de vitaminas

Aterosclerose/Dislipidemias

Transporte dos lípides no plasma

- **Exógeno**: Transporta as gorduras da dieta do intestino para o fígado e tecidos
- **Endógeno**: Transporta os lípides do fígado para os tecidos. O LDL-C carrega 70% do colesterol da circulação sanguínea
- **Reverso**: Transporta os lípides dos tecidos de volta para o fígado, por intermédio do HDL-C

Metabolismo lipídico

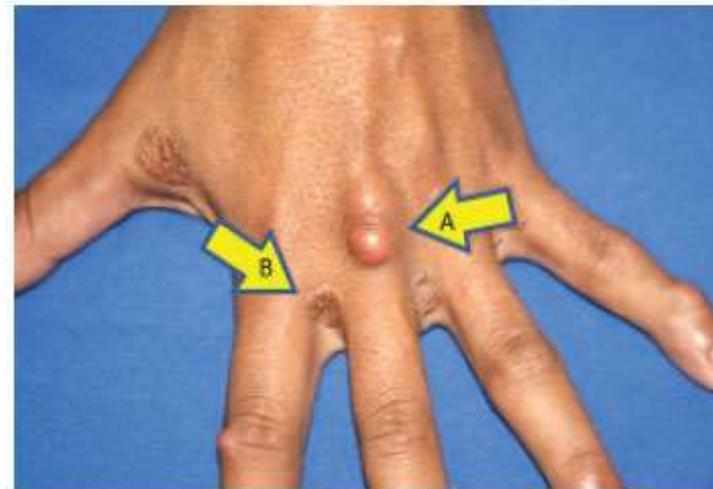
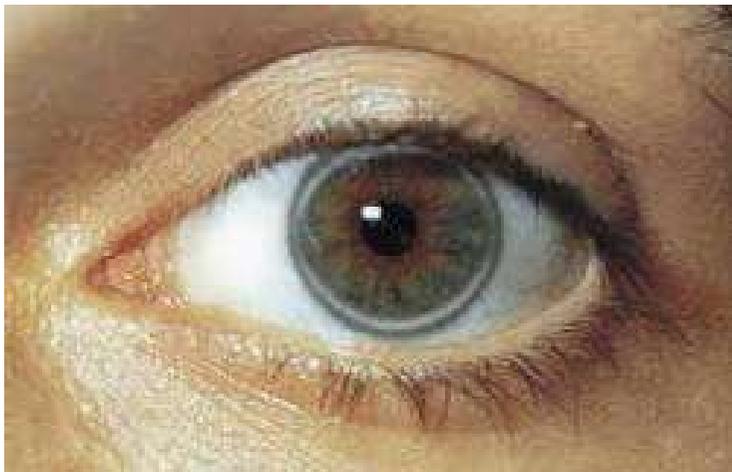


Aterosclerose/Dislipidemias

Quadro clínico

- Sintomas: Não há
- Xantomas: Espécie de tumoração de gordura em cotovelos, mãos, coxas, joelhos, pés e glúteos; móveis e indolores, coloração amarela/castanha
- Xantelasmas: Pequenos depósitos de gordura ao redor das pálpebras, coloração amarela/castanha
- Arco córneo: Anel opaco, esbranquiçado, na periferia da córnea

Xantelasma/xantoma/arco corneano



Aterosclerose/Dislipidemias

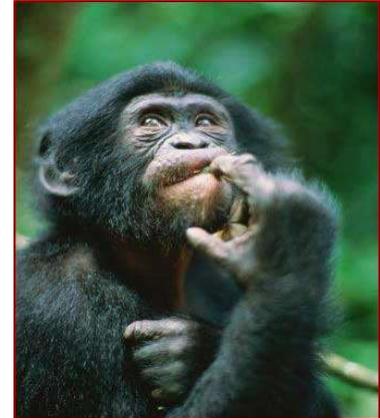
Classificação fenotípica ou laboratorial

- Hipercolesterolemia isolada: LDL-C \geq 160 mg/dl
- Hipertrigliceridemia isolada: TG \geq 150 mg/dl
- Hiperlipidemia mista : LDL-C \geq 160 mg/dl e TG \geq 150 mg/dl
- HDL-C baixo: $<$ 40 em homens e $<$ 50 em mulheres
- Referência: CT $<$ 190 mg/dl e TG $<$ 150 mg/dl
- Equação de Friedewald: LDL-C = CT – HDL-C – TG/5

Aterosclerose/Dislipidemias

Colesterol no sangue – quando dosar?

- Dosar a cada 5 anos a partir dos 20 anos



Dislipidemias – causas secundárias

Tabela XII - Dislipidemias secundárias a medicamentos

Medicamento	Lipoproteínas (principal alteração)		
	CT	TG	HDL-C
Diuréticos	—	↑	↓
Beta-bloqueadores (*)	—	↑	↓
Anticoncepcionais	↑	↑	—
Corticosteróides	↑	↑	—
Anabolizantes	↑	—	↓
Estrógenos	(**)	→↑	→↓
Progestágenos	(**)	→↑	→↓
Isotretinoína	↑	↑	↑
Ciclosporinas	↑	↑↑	↑
Inibidores de Protease	↑	↑↑↑	—

(*) destituídos de atividade simpatomimética intrínseca; (**) efeitos dependem do tipo de estrógeno e progestágeno e da rota de administração: o estradiol VO apesar de poder causar hipertrigliceridemia, produz redução do LDL-C e aumento do HDL-C; a via transdérmica não eleva os triglicérides.

Tabela XI - Dislipidemias secundárias a doenças

Causa	Lipoproteínas (principal alteração)		
	CT	TG	HDL-C
1. Diabetes	—	↑	↓
2. Hipotireoidismo	↑↑	↑	↑ ou ↓
3. Doenças Renais			
Síndrome Nefrótica	↑	↑	—
IRC	↑	↑	—
4. Hepatopatias			
Colestáticas Crônicas	↑ a ↑↑↑↑↑	normal ou leve ↑	↑↑ → ↓
5. Obesidade	↑	↑↑	↓
6. Anorexia Nervosa	↑	—	—
7. Bulimia	↑	↑	—

Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arq Bras Cardiol. 2017; 109(1): 1-76.
 V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 2013; 101(4): 1-28.

Aterosclerose/Dislipidemias

Escore de risco global

- Idade
- HDL-C
- Colesterol total
- PAS não tratada
- PAS tratada
- Tabagismo
- Diabetes mellitus

Escore de risco global

Tabela VI. Atribuição de pontos de acordo com o risco cardiovascular global: para homens

Pontos	Idade (anos)	HDL-C	CT	PAS (não tratada)	PAS (tratada)	Fumo	Diabetes
-2		60+		< 120			
-1		50-59					
0	30-34	45-49	< 160	120-129	< 120	Não	Não
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	< 35	200-239	140-159	120-129		
3			240-279	160+	130-139		Sim
4			280+		140-159	Sim	
5	40-44				160+		
6	45-49						
7							
8	50-54						
9							
10	55-59						
11	60-64						
12	65-69						
13							
14	70-74						
15+	75+						
pontos							Total

Tabela VII. Risco cardiovascular global em 10 anos: para homens

Pontos	Risco (%)	Pontos	Risco (%)
≤ -3 ou menos	< 1	13	15,6
-2	1,1	14	18,4
-1	1,4	15	21,6
0	1,6	16	25,3
1	1,9	17	29,4
2	2,3	18+	> 30
3	2,8		
4	3,3		
5	3,9		
6	4,7		
7	5,6		
8	6,7		
9	7,9		
10	9,4		
11	11,2		
12	13,2		

Aterosclerose/Dislipidemias

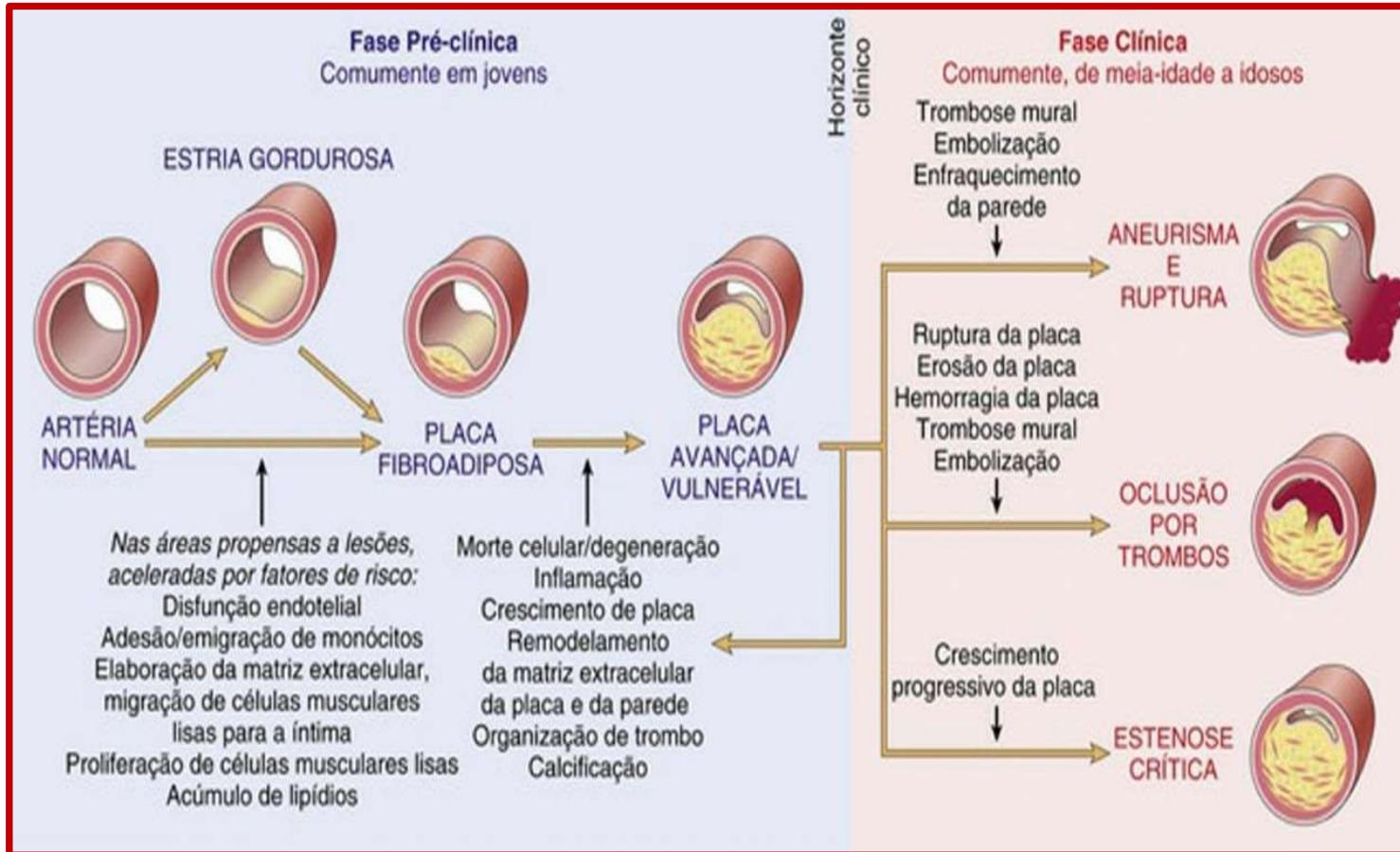
Escore de risco global – Interpretação (risco de eventos CV em 10 anos)

- Baixo risco: $< 5\%$
- Risco intermediário: homens $\geq 5\% - \leq 20\%$; mulheres $\geq 5\% - \leq 10\%$
- Alto risco: $> 20\%$

Eventos CV

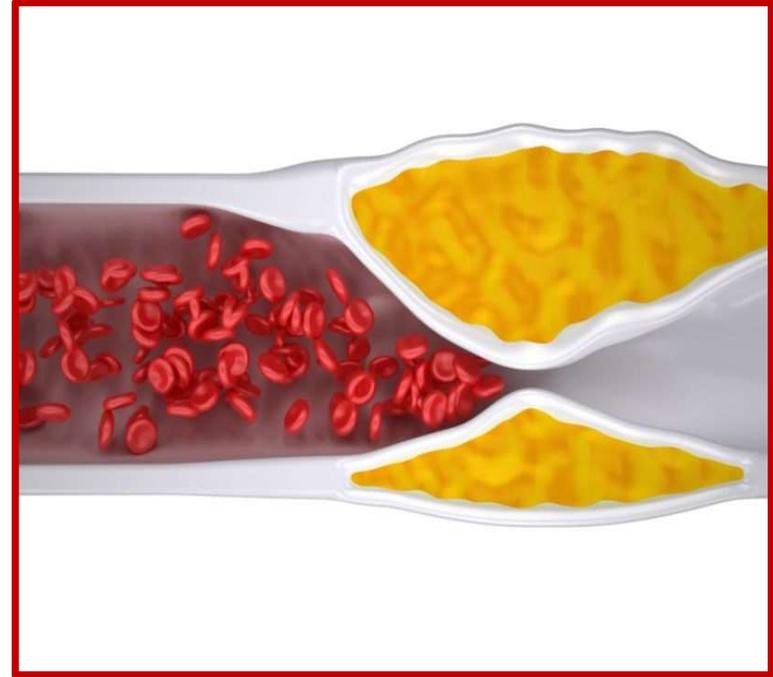
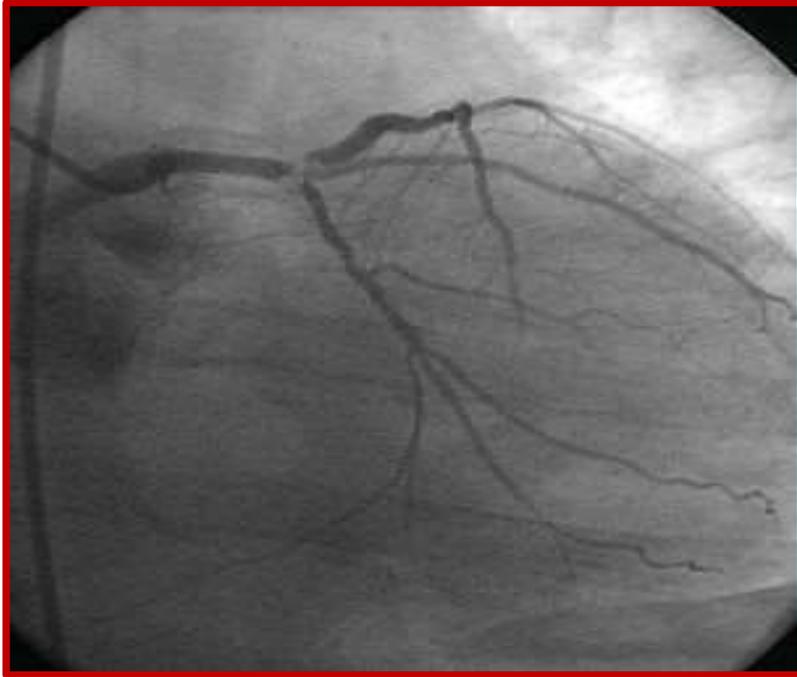
- Doença arterial coronariana
- Acidente vascular encefálico
- Insuficiência cardíaca
- Doença arterial obstrutiva periférica
- Morte súbita

Aterosclerose/Dislipidemias



Lesão endotelial - ↑ permeabilidade da íntima - oxidação de LDL no SE - moléculas de adesão - atração de monócitos/linfócitos ao SE - macrófagos + LP - mediadores inflamatórios - migração/proliferação de células musculares lisas da média para a íntima - matriz extracelular - capa fibrosa

Aterosclerose/Dislipidemias

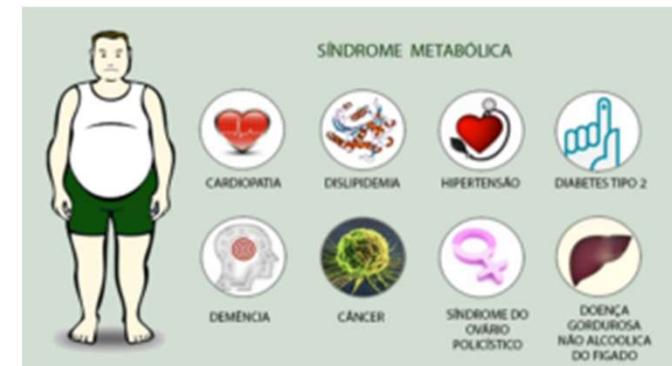


Fonte: Imagem de domínio público

Aterosclerose/Dislipidemias

Síndrome metabólica

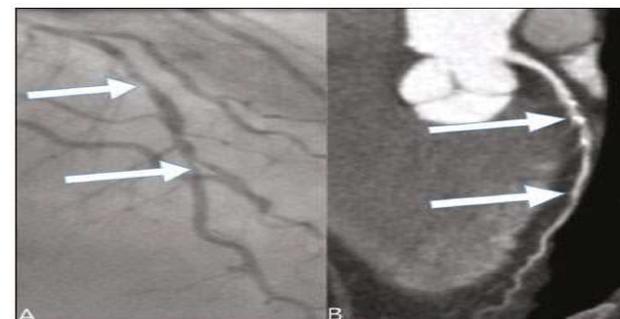
- Circunferência abdominal = 94 cm (H); 80 cm (M)
- HDL-C < 40 mg/dl (H); < 50 mg/dl (M)
- PAS ≥ 130 mmHg; PAD ≥ 85 mmHg
- TG ≥ 150 mg/dl
- Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl



Aterosclerose/Dislipidemias

Pacientes com risco muito alto e alto

- **DAC, DCBV ou DAOP com ou sem eventos clínicos**
- Aterosclerose documentada (Doppler, ITB, escore Ca)
- Aneurisma de aorta abdominal
- DRC (TFG < 60 ml/min)
- LDL-C \geq 190 mg/dl
- DM 1 e 2, ER ou DASC



Aterosclerose/Dislipidemias

Risco residual

- Risco de novo evento CV, mesmo em paciente com terapia otimizada em com MEV
- A inflamação parece ser um fator de risco mais forte do que os níveis de LDL-C
- Atenção a biomarcadores: PCR-US; Lp(a); homocisteína, TG, HDL-C?
- Atenção aos FR modificáveis: HAS, DM, tabagismo
- Luz no fim do túnel: ISGLT2 e agonistas GLP-1?



Aterosclerose/Dislipidemias

Estratificadores de risco	Doença aterosclerótica subclínica
Idade \geq 48 (H) e 54 (M)	US carótidas: placas $>$ 1,5 mm
DM há mais de 10 anos	ITB $<$ 0,9
DCV prematura ($<$ 55 H e $<$ 65 M)	Escore de cálcio coronário $>$ 10
Tabagismo	Placa de ateroma (Angio-TC coronária)
Síndrome metabólica	
Albuminúria $>$ 30 mg/g de creatinina	
Retinopatia	
TFG $<$ 60 ml/min	

Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arq Bras Cardiol. 2017; 109(1): 1-76.

V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 2013; 101(4): 1-28.

Aterosclerose/Dislipidemias

Metas

Fator de risco	Redução % Sem estatina	LDL-C (mg/dl) Com estatina	Não-HDL-C (mg/dl) Com estatina
Muito alto	> 50	< 50	< 80
Alto	> 50	< 70	< 100
Intermediário	30-50	< 100	< 130
Baixo	>30	< 130	< 160

Aterosclerose/Dislipidemias

Tratamento

Não medicamentoso

- Dieta
- Atividade física
- Perda de peso



Medicamentoso

- Estatinas
- Fibratos
- Ezetimiba
- Resinas de troca



Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arq Bras Cardiol. 2017; 109(1): 1-76.

V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 2013; 101(4): 1-28.

Aterosclerose/Dislipidemias

Estatina	Dose mg/dia	Redução LDL-C %
Lovastatina	10-80	21-41
Fluvastatina	40-80	15-37
Pravastatina	20-40	20-33
Pitavastatina	1-4	33-42
Sinvastatina	10-80	27-42
Atorvastatina	10-80	37-55
Rosuvastatina	10-40	43-55

Inibição da HMG-CoA-redutase

Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arq Bras Cardiol. 2017; 109(1): 1-76.

V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 2013; 101(4): 1-28.

Aterosclerose/Dislipidemias

Fibrato	Dose mg/dia	Redução TG %
Genfibrozil	600-1.200	30-60
Fenofibrato	160-250	30-60
Etofibrato	500	30-60
Bezafibrato	400-600	30-60
Ciprofibrato	100	30-60

Estimulação dos receptores alfa ativados de proliferação dos peroxissomas (PPAR-alfa)

Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arq Bras Cardiol. 2017; 109(1): 1-76.
V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 2013; 101(4): 1-28.

Aterosclerose/Dislipidemias

Ezetimiba

- Inibe a absorção intestinal do colesterol (receptores Niemann-Pick C1-like)
- Redução do LDL-C: 10%-25%
- Sinergia de ação com as estatinas
- Dose = 10 mg/dia em qualquer hora, com ou sem alimentação

Aterosclerose/Dislipidemias

Resinas – colestiramina

- Sequestradores de ácidos biliares
- Reduzem a absorção intestinal do colesterol
- Levam à depleção do colesterol celular hepático
- Associação às estatinas para obtenção de metas
- Redução de LDL dose-dependente: 5%-30%
- Dose de 4 a 24 g/dia
- EA: Intestinais, ↑TG, ↓ vitaminas A, D, E, K e ácido fólico
- Primeira opção em crianças/adolescentes/grávidas

Aterosclerose/Dislipidemias

Novos fármacos

- **Inibidores da proteína de transferência de ésteres de colesterol:** Aumento das frações HDL-C 2 e 3. Anacetrapibe. Carência de melhores evidências
- **Inibidor da proteína de transferência de TG microsomal:** Inibição da MTP, redução da formação de quilomícrons e VLDL no intestino. Lomitapida. Carência de melhores evidências
- **Inibidores da PCSK-9:** Utilização em pacientes de RCV elevado e já com tratamento otimizado (estatinas/ezetimibe), sem alcance das metas de LDL-C. Evolocumabe, alirocumabe, inclisiran.
- **Ácido bempedoico:** Inibidor da enzima ATP-citrato liase. Hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou DCV diagnosticada, sem alcance das metas de LDL-C

Aterosclerose/Dislipidemias

Fatores predisponentes a eventos adversos das estatinas endógenos/exógenos

Endógenos	Exógenos
Idade avançada > 80 anos	Altas doses de estatina
Sexo feminino	Abuso de álcool
Etnia asiática	Drogas ilícitas: cocaína, anfetaminas
Baixo IMC	Antipsicóticos
História prévia de dor muscular	Fibratos: genfibrozila
HF de miopatia	Ácido nicotínico
Doença renal/hepática	Amiodarona
Hipotireoidismo	BCC: verapamil
DM	Polifarmácia, inibidores de protease
Doença neuromuscular	Macrolídeos, antifúngicos azóis
História de elevação de CK	Exercícios intensos e/ou não habituais

Aterosclerose/Dislipidemias

Cuidados com as estatinas

- Miopatia: 0,1%-0,2%
- Elevação de CK: 3%
- Queixas musculares: 10%
- Toxicidade hepática: 1% (aumento de TGO e TGP)
- Dosagem de CK, TGO e TGP apenas antes de iniciar estatina
- Interromper: elevações > 3 vezes (TGO/TGP) e 10 vezes (CK)
- Fibratos: Distúrbios GI, mialgia, astenia, litíase biliar, elevação de TGO/TGP/CK, distúrbios do sono, da libido, prurido, cefaleia
- Rabdomiólise: **Estatina + Genfibrozil**

Aterosclerose/Dislipidemias

Grupos especiais

- Idosos: Redução de eventos CV, AVE, função cognitiva
- Crianças/adolescentes: Resinas, plasmaférese, LDL-aférese
- Hipotireoidismo: Aumento de LDL-C e TG
- Hepatopatias: Não há CI ao uso de estatinas
- SIDA: Prava, Fluva, Pita (Atorva e Rosuvastatina)
- Mulher em idade fértil: Resinas, plasmaférese
- TX cardíaco: Doença vascular do enxerto/DM/SM/DRC/estatinas
- SCA: Início precoce de estatinas com as maiores doses toleradas

Mensagens finais

- Níveis séricos de lipídeos aumentados são um fator de risco para aterosclerose e, portanto, para DCV
- Não se trata o que não se conhece: a avaliação do perfil lipídico deve ser realizada pelo menos a cada 5 anos, a partir dos 20 anos de idade
- Todo tratamento para aterosclerose deve ser iniciado por MEV
- As estatinas continuam sendo as drogas mais validadas por estudos clínicos para reduzir a incidência de eventos CV
- Além de MEV e de estatinas, um outro fármaco deve ser introduzido levando-se em conta o risco CV e o alcance das metas de LDL-C
- Novas drogas para o tratamento das hipercolesterolemias, com futuro promissor, vêm surgindo, porém ainda carecem de validação científica para a definitiva incorporação na prática clínica



Instagram: [francisco.costa.cardiol](#)

Facebook: Francisco Costa

Site: [drfranciscocosta.com.br](#)

E-mail: fcostahemo@hotmail.com / facosta@cardiol.br