

# BMJ Best Practice

## Hipercolesterolemia

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Apr 26, 2018

# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>7</b>
Prevenção primária	7
Rastreamento	7
Prevenção secundária	7
<b>Diagnóstico</b>	<b>8</b>
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	13
Critérios de diagnóstico	15
<b>Tratamento</b>	<b>16</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	28
Opções de tratamento	31
Novidades	55
<b>Acompanhamento</b>	<b>56</b>
Recomendações	56
Complicações	56
Prognóstico	57
<b>Diretrizes</b>	<b>59</b>
Diretrizes de diagnóstico	59
Diretrizes de tratamento	60
<b>Recursos online</b>	<b>63</b>
<b>Referências</b>	<b>64</b>
<b>Imagens</b>	<b>73</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>77</b>

## Resumo

- ◊ Elevação de colesterol total e/ou colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) ou colesterol não de lipoproteína alta densidade (HDL) (definida como a subtração de colesterol HDL do colesterol total) no sangue é referida, com frequência, como dislipidemia, para abranger o fato de que pode estar acompanhada por uma redução de colesterol HDL ou um aumento dos triglicerídeos.
- ◊ Geralmente, quiescente sintomaticamente até que ocorram graus significativos de aterosclerose.
- ◊ As complicações incluem infarto do miocárdio, cardiomiopatia isquêmica, morte súbita, AVC isquêmico, disfunção erétil, doença vascular periférica e isquêmica aguda do membro.
- ◊ Os fatores de risco para hipercolesterolemia nas populações de países industrializados incluem um estilo de vida sedentário e uma dieta caracterizada pelo consumo excessivo de gorduras saturadas, gorduras trans e colesterol. Outras associações incluem diabetes, excesso de peso corporal, principalmente na região abdominal, hipotireoidismo, síndrome nefrótica e doença hepática colestática. Os níveis baixos de HDL estão associados ao tabagismo e à obesidade abdominal.
- ◊ Diagnosticados pelo perfil lipídico no jejum, consistindo em medições do colesterol total, LDL (estimado ou direto), HDL e triglicerídeos. O colesterol não HDL é calculado pela subtração do colesterol HDL do colesterol total.
- ◊ O tratamento consiste em mudanças de estilo de vida, como mudanças alimentares, atividade física e abandono do hábito de fumar, bem como intervenções farmacológicas com estatina, auxiliadas pelo uso de ácido nicotínico, sequestrantes de ácido biliar ou inibidores da absorção do colesterol (ezetimiba).

## Definição

A hipercolesterolemia, uma elevação no colesterol total (CT) e/ou colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) ou colesterol não de lipoproteína de alta densidade (HDL) (definida como a subtração de colesterol HDL do colesterol total) no sangue, é frequentemente referida como dislipidemia, para abranger o fato de que pode estar acompanhada por uma redução no colesterol de HDL ou um aumento dos triglicerídeos. A dislipidemia é classificada como concentrações de CT sérico, colesterol LDL, triglicerídeos, apolipoproteína B (apoB) ou lipoproteína (a) acima do percentil 90 ou concentrações de colesterol HDL ou apolipoproteína A-I abaixo do percentil 10 para a população geral.

## Epidemiologia

A prevalência do distúrbio varia dependendo da definição da dislipidemia e da população estudada. Em pacientes com doença coronariana (DC), a prevalência de dislipidemia chega a 80% até 88%, se comparada com aproximadamente 40% a 48% nos controles sem doença coronariana pareados de acordo com a idade.[3] Há uma forte correlação entre o índice de massa corporal e a incidência de hipercolesterolemia.[4] A incidência é, portanto, mais alta em países industrializados, se comparada aos países em desenvolvimento.

Uma consequência preocupante é o aumento da taxa dos fatores de risco, em países em desenvolvimento, para a DC (incluindo a hipercolesterolemia), enquanto os fatores de risco para a DC diminuem em prevalência nos países industrializados.[5] Entretanto, embora exista uma diminuição constante na mortalidade provocada por cardiopatia nos EUA desde o começo da década de 1960, ela ainda é a causa principal de morte em homens e mulheres de todas as raças e etnias.[6]

## Etiologia

A etiologia pode ser classificada em causas primárias e secundárias.

As causas primárias são em virtude das mutações únicas ou múltiplas, resultando em um distúrbio de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e de produção ou de depuração de triglicerídeos. Elas variam na localização do defeito genético, padrão de hereditariedade, prevalência, características clínicas e tratamento. Pelo menos 18 entidades separadas foram descritas.[7] A suspeita de distúrbio lipídico primário deve ser especialmente alta em pacientes com doença aterosclerótica prematura, história familiar de doença aterosclerótica precoce, nível de colesterol sérico significativamente elevado ( $>6.2$  mmol/L [ $>240$  mg/dL]) e sinais físicos de hiperlipidemia. As dislipidemias primárias são mais frequentemente observadas em crianças e adultos jovens e são responsáveis somente por uma pequena porcentagem de casos em adultos. Colesterol LDL  $>4.9$  mmol/L ( $>190$  mg/dL) em adultos e  $>4.1$  mmol/L ( $>160$  mg/dL) em crianças e adolescentes pode indicar a presença de hipercolesterolemia familiar (HF). Nessas circunstâncias, parentes de primeiro grau também devem ser examinados quanto à presença de dislipidemia, já que a HF é uma doença autossômica codominante. Se outros casos forem encontrados, outros parentes também devem ser examinados quanto a colesterol LDL elevado (rastreamento em cascata). Em geral, a HF é caracterizada por uma história familiar tanto de doença coronariana precoce quanto de xantomias nos membros da família.

A maioria dos casos de dislipidemia em adultos decorre de uma combinação dos efeitos de poligenes com um estilo de vida pouco saudável. Em civilizações ocidentais, o estilo de vida sedentário e o consumo excessivo de gorduras saturadas e ácidos graxos trans são as causas secundárias mais importantes.

Determinadas condições clínicas são comumente associadas à dislipidemia, incluindo insuficiência renal crônica, insuficiência renal, obesidade abdominal, diabetes mellitus, hipotireoidismo, doença hepática colestática e dependência de álcool. Determinados medicamentos, incluindo os diuréticos tiazídicos de alta dose, estrogênios orais, glicocorticoides, esteroides anabolizantes, agentes anti-HIV e antipsicóticos atípicos, como olanzapina e clozapina, também foram implicados como causadores de dislipidemia em grau leve a moderado.[8] O uso de antipsicóticos atípicos, como olanzapina e clozapina, e de betabloqueadores sem atividades simpatomiméticas intrínsecas ou alfabloqueadoras está associado a níveis reduzidos de colesterol de lipoproteína de alta densidade.

## Fisiopatologia

A hipercolesterolemia ocorre como uma consequência do metabolismo anormal de lipoproteínas, principalmente da redução da expressão ou da atividade do receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e, conseqüentemente, da diminuição na depuração do LDL do plasma. É um importante fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose. Esse mecanismo é observado classicamente na hipercolesterolemia familiar e quando há ingestão excessiva de gordura saturada ou trans. Além disso, a produção excessiva de lipoproteína de muito baixa densidade pelo fígado, como observado nos estados familiares combinados de hiperlipidemia e resistência insulínica como a obesidade abdominal e o diabetes do tipo 2, também pode induzir a hipercolesterolemia ou dislipidemia mista.

Uma teoria atual para o evento desencadeante na aterogênese é a de que as lipoproteínas contendo a apoproteína B-100 são retidas no espaço subendotelial, por meio de uma interação mediada por carga com matriz extracelular e proteoglicanos.[9] Isso permite que as espécies reativas de oxigênio modifiquem os fosfolípidios de superfície e o colesterol não esterificado de pequenas partículas de LDL. O LDL circulante também pode ser captado por macrófagos por receptores scavenger não regulados. Como resultado da oxidação do LDL, são formados isoprostanos. Os isoprostanos são produtos quimicamente estáveis provenientes da catalisação do ácido araquidônico por radicais livres, além de serem isômeros estruturais das prostaglandinas convencionais. Os níveis de isoprostano estão aumentados nas lesões ateroscleróticas, mas também podem ser encontrados como isoprostanos F2 na urina de pacientes assintomáticos com hipercolesterolemia.[10]

Há uma forte associação entre as concentrações plasmáticas elevadas de LDL oxidado e doença coronariana.[11] Os mecanismos pelos quais o LDL oxidado promove a aterosclerose são múltiplos e incluem danos ao endotélio, indução de fatores de crescimento e recrutamento de macrófagos e monócitos.

A vasoconstrição no estabelecimento de altos níveis de LDL oxidado parece estar relacionada à menor liberação do óxido nítrico vasodilatador pela parede endotelial bem como ao aumento da agregação plaquetária e da liberação de tromboxano.

A proliferação de músculo liso foi vinculada à liberação de citocinas de plaquetas ativadas.[12]

O estado de hipercolesterolemia leva invariavelmente a um acúmulo excessivo de LDL oxidado dentro dos macrófagos, portanto, transformando-os em células espumosas. A ruptura dessas células pode levar a danos adicionais à parede vascular em virtude da liberação de radicais livres do oxigênio, LDL oxidado e enzimas intracelulares.

## Classificação

## Classificação da Organização Mundial da Saúde/de Fredrickson[1]

A classificação fenotípica clássica da dislipidemia pode ser por eletroforese lipídica com base na lipoproteína elevada. A classificação foi criada antes do reconhecimento da importância da lipoproteína de alta densidade (HDL) como um indicador prognóstico.

Tipo:

- I – quilomícrons elevados; associada à deficiência de lipase lipoproteica, deficiência de apolipoproteína C-II
- IIa - lipoproteína de baixa densidade (LDL) elevada; associada à hipercolesterolemia familiar, hipercolesterolemia poligênica, nefrose, hipotireoidismo, hiperlipidemia familiar combinada
- IIb - LDL e lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) elevadas; associada à hiperlipidemia combinada familiar
- III – lipoproteinemia de densidade intermediária elevada; associada à disbetalipoproteinemia
- IV – VLDL elevada; associada à hipertrigliceridemia familiar, hiperlipidemia combinada familiar, hipertrigliceridemia esporádica, obesidade abdominal, diabetes
- V – quilomícrons e VLDL elevados; associados a diabetes.

## Classificação clínica[2]

De uma forma mais simples e prática, a dislipidemia também pode ser classificada como:

- Hipercolesterolemia isolada: principalmente em virtude da elevação do colesterol LDL
- Dislipidemia mista ou combinada: elevações no colesterol total ou LDL e nos triglicerídeos
- Hipertrigliceridemia isolada: elevação somente nos triglicerídeos
- Colesterol HDL baixo: isolado ou em associação à hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia. As causas de colesterol HDL baixo incluem obesidade abdominal com resistência insulínica, hipertrigliceridemia, tabagismo e doenças genéticas, como deficiência de apoA-I, ABCA1 (transportador cassete ligante a adenosina trifosfato [ATP]) ou lecitina-colesterol aciltransferase.



## Prevenção primária

Exceto por causas familiares de hipercolesterolemia, a doença é completamente evitável e amplamente relacionada ao estilo de vida em muitos países industrializados. Portanto, a adoção de um estilo de vida mais saudável, incluindo uma dieta hipogordurosa e uma quantidade razoável de exercícios aeróbicos, terá um grande impacto na prevalência da hipercolesterolemia bem como na obesidade e na doença coronariana.

## Rastreamento

Há uma correlação bem estabelecida entre hipercolesterolemia e doença coronariana e uma alta incidência e prevalência de hipercolesterolemia em países industrializados. A diminuição do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) leva a uma redução dos eventos cardiovasculares em pacientes de risco moderado a alto.

Tem-se recomendado o rastreamento de adultos com idade >20 anos; no entanto, a base de evidências em adultos com idade entre 21 e 39 anos não é clara.[34] A diretriz anterior recomendava a obtenção de um perfil lipídico em jejum para todos os adultos com idade ≥20 anos; podendo ser repetido a cada 5 anos. Também se recomenda perfil lipídico sem jejum, especialmente para colesterol total, colesterol de lipoproteína de não alta densidade (HDL) e HDL[35] Nesse momento, também pode ser conduzido o rastreamento de fatores de risco cardiovasculares, como hipertensão, diabetes, história familiar de doença cardiovascular prematura (ocorrendo em familiares de primeiro grau do sexo masculino com idade inferior a 55 anos e parentes de primeiro grau do sexo feminino com idade inferior a 65 anos) e tabagismo. Não há limite de idade máxima de término para o rastreamento de hipercolesterolemia.

Em pacientes <20 anos, atualmente não há dados populacionais sobre a validade do rastreamento.[36] Cerca de 10% dos homens entre 20 a 34 anos de idade e 7% de mulheres entre 20 a 44 anos de idade apresentam níveis de colesterol LDL >4.1 mmol/L (>160 mg/dL).[37] A presença de fatores de risco para aterosclerose, como hipertensão, diabetes, tabagismo, obesidade e doença cardiovascular prematura ou hipercolesterolemia significativa (colesterol total >6.2 mmol/L [>240 mg/dL]) em familiares próximos devem fazer com que o médico considere o rastreamento.

## Prevenção secundária

A redução da quantidade de gordura total e saturada na dieta alimentar, a perda de peso em pacientes com sobrepeso, o exercício aeróbico e a adição de estanois/esteróis vegetais à dieta levam à diminuição do colesterol de lipoproteína de baixa densidade e ao aumento do colesterol de lipoproteína de alta densidade.[44] [45] [46] Nos EUA, o evolocumabe é aprovado para uso na redução do risco de infarto do miocárdio, AVC e revascularização coronariana em adultos com doença cardiovascular estabelecida.

Os pacientes devem ser avaliados em relação à presença de fatores de risco cardiovasculares, como tabagismo e diabetes, e o manejo apropriado destes deve ser iniciado.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um piloto de 43 anos comparece ao centro para um teste ergométrico solicitado pelo seu empregador. Ele declara que há uma história sólida de doença cardíaca prematura na família e 2 irmãos mais velhos estão em tratamento para colesterol alto. A revisão sistêmica é negativa, exceto por uma leve dispneia ao exercício. O exame físico demonstra obesidade abdominal moderada com um índice de massa corporal de 31 kg/m<sup>2</sup> e circunferência da cintura de 102 cm (40 polegadas). O restante do exame físico está normal.

### Outras apresentações

Muitos pacientes apresentam doença cardiovascular sintomática, como angina, infarto do miocárdio, ataques isquêmicos transitórios ou acidente vascular cerebral e claudicação. Os pacientes com níveis muito altos de lipoproteína de baixa densidade podem evidenciar xantelasmas na pálpebra, arco senil com início anterior aos 45 anos de idade e xantomas tendinosos nos tendões de Aquiles, cotovelo e joelho bem como sobre as articulações metacarpofalângicas (hipercolesterolemia familiar).

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Os pacientes com hipercolesterolemia podem ser acidentalmente diagnosticados com exames de sangue rotineiros, sem apresentar achados ao exame físico.

### História

Na maioria dos casos, o clínico se depara com as consequências da dislipidemia prolongada. Portanto, é importante realizar uma revisão sistêmica da doença vascular, focando nos sintomas da doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica, como dor torácica, dispneia, fraqueza, disfasia ou claudicação. Também é útil obter uma história familiar detalhada para início precoce de doença coronariana e dislipidemia em familiares de primeiro grau e perguntar ao paciente sobre o nível de exercício e a dieta nesta etapa.

### Exame

O paciente pode ser examinado para observar sinais diretos de hipercolesterolemia, como xantelasmas nas pálpebras, arco corneano (com início anterior aos 45 anos de idade) e xantomas. Os xantomas tendinosos nos tendões de Aquiles, cotovelo e joelho e nas articulações metacarpofalângicas são características das formas heterozigotas e homozigotas de hipercolesterolemia familiar.

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

- Os xantomas palmares ou cutâneos podem estar presentes na forma homozigota de hipercolesterolemia familiar.



- Os xantomas eruptivos sobre o tronco, costas, cotovelos, nádegas, joelhos, mãos e pés podem estar presentes em elevações intensas de triglicerídeos.
- Os xantomas palmares e tuberosos são observados em pacientes com disbetalipoproteinemia.

Também pode haver evidência de doença vascular, como estase jugular ou crepitações bibasais na ausculta pulmonar (insuficiência cardíaca), hemiplegia (acidente vascular cerebral) ou pulsos diminuídos (doença arterial periférica).

## Investigações

Em geral, os lipídios são medidos no estado de jejum. Isso incluiu triglicerídeos totais, lipoproteínas de alta densidade (HDL) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) estimadas. Colesterol não HDL, definido como a subtração do colesterol HDL do colesterol total, é um marcador de colesterol carregado por lipoproteínas pró-aterogênicas: lipoproteína de muito baixa densidade e remanescentes, lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), LDL e lipoproteínas (a) [Lp(a)].<sup>[22] [23]</sup> O colesterol não HDL, assim como o colesterol total, o colesterol HDL e as apolipoproteínas B e A-I, pode ser medido sem necessidade de jejum. No entanto, evidências mostram que mesmo a LDL pode ser estimada com precisão em estados de não jejum, se os níveis de triglicerídeos forem  $<10.3$  mmol/L ( $<400$  mg/dL), especialmente se a estimativa pela Fórmula de Friedewald desatualizada for atualizada com uso de métodos modernos de maior precisão (método de Martin-Hopkins).<sup>[24]</sup> Níveis de lipídio extremamente altos podem dar uma aparência leitosa ao plasma sanguíneo. O hormônio estimulante da tireoide de rotina descarta a maioria dos casos de hipotireoidismo. Testes adicionais podem ser indicados pela história e achados no exame físico para identificar as complicações da hipercolesterolemia. Estes podem incluir níveis de creatinina, glicemia e hemoglobina glicada em jejum, urinálise, eletrocardiograma (ECG), ecocardiografia, teste ergométrico, tomografia computadorizada cardíaca para medir os índices de cálcio coronário ou a obstrução luminal, cateterismo cardíaco e estudos vasculares, como exame por Doppler ou índice tornozelo-braquial.

## Fatores de risco

### Fortes

#### resistência insulínica e diabetes mellitus do tipo 2

- Pode-se observar no contexto de dislipidemia mista a hipercolesterolemia em decorrência do aumento do colesterol de muito baixa densidade (VLDL) e expressada por colesterol total e colesterol não de lipoproteína de alta densidade (HDL) elevados, mas sem elevação de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), estando associada ao estado de resistência insulínica.<sup>[13]</sup>
- Os níveis de colesterol LDL não estão aumentados na resistência insulínica. Entretanto, o número de lipoproteínas contendo apolipoproteína B está aumentado. O colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) e o número de partículas de apolipoproteína A-I estão geralmente reduzidos na resistência insulínica. Além disso, há uma correlação entre a intensidade da resistência insulínica e o grau de anormalidades de lipoproteína: quanto maior o grau de resistência insulínica, maior a produção de triglicerídeos VLDL e a redução na depuração, maiores as partículas de VLDL e menores as partículas de LDL e HDL.<sup>[14]</sup>
- O número total de LDL, de lipoproteína de densidade intermediária e de partículas de VLDL também está aumentado em pacientes com resistência insulínica.

**excesso de peso corporal (índice de massa corporal >25 kg/m²)**

- O ganho de peso está associado ao aumento dos níveis de colesterol LDL. Entretanto, quando a obesidade abdominal estiver presente, ela estará associada a uma variedade de alterações desfavoráveis no metabolismo de lipídio, similares às encontradas na resistência insulínica e no diabetes do tipo 2.[14] [15] Isso inclui uma circunferência da cintura >94 cm em homens brancos e negros, >80 cm em mulheres brancas e negras, >90 cm em homens asiáticos e >80 cm em mulheres asiáticas.[15] [16]
- A perda de gordura corporal pode reverter parcialmente a hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

**hipotireoidismo**

- Em um estudo de pacientes com hipotireoidismo primário, 56% apresentaram hipercolesterolemia isolada e os demais 34% apresentaram hipercolesterolemia com hipertrigliceridemia combinadas.[20]
- Em outro estudo de pacientes encaminhados a uma clínica especializada em distúrbios lipídicos, a taxa de hipotireoidismo evidente foi de 2.8%, e 4.4% dos pacientes tinham hipotireoidismo subclínico.[21]
- A gravidade das anormalidades lipídicas aumenta de acordo com a intensidade do hipotireoidismo.
- Por causa dessa associação, é indicado avaliar o hormônio estimulante da tireoide em qualquer paciente com dislipidemia.

**doença hepática colestática**

- A lipoproteína X (um LDL anormal nas doenças colestáticas) tem um papel importante na patogênese da hipercolesterolemia observada na cirrose biliar primária e em distúrbios hepáticos similares.
- Nesses distúrbios, as concentrações séricas de colesterol podem ultrapassar 12.95 mmol/L (500 mg/dL) e os sinais físicos, como xantomas, podem ser encontrados.

**Fracos****tabagismo**

- Pacientes que fumam 2 maços de cigarros por dia tiveram uma redução leve de colesterol HDL.[17] Essa redução pode estar mais evidente na ingestão concomitante de bebidas alcoólicas.[18]
- Sugere-se que o tabagismo possa induzir à resistência insulínica, com aumento associado no tamanho e número de partículas de LDL e VLDL.[19]

**síndrome nefrótica**

- A hiperlipidemia observada em pacientes com síndrome nefrótica é parcialmente em virtude da redução no catabolismo lipídico. Presume-se que a baixa pressão oncótica observada em pacientes leva à síntese hepática aumentada de lipoproteínas.

**uso de determinados medicamentos**

- As alterações leves no metabolismo lipídico podem ocorrer com a terapia medicamentosa para outros quadros clínicos. O mecanismo para isso é diferente entre cada classe de medicamento.
- Os medicamentos mais comumente envolvidos são os diuréticos tiazídicos de alta dose, estrogênios orais, glicocorticoides, esteroides anabolizantes (também reduzem o colesterol HDL) e também antipsicóticos atípicos, como olanzapina e clozapina.
- O uso de inibidores da protease na infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) está associado a um efeito adverso relacionado à classe denominado síndrome da lipodistrofia, que apresenta anormalidades evidentes do metabolismo de lipídeos e glicose. A isotretinoína,

medicamento para tratamento da acne, também está associada à hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de risco principais incluem excesso de peso corporal, diabetes mellitus do tipo 2, hipotireoidismo e doença hepática colestática.

#### história familiar de início prematuro de doença coronariana ou dislipidemia em familiares de primeiro grau (comum)

- Devido à ausência de sinais e sintomas precoces no caso de hipercolesterolemia, é fundamental obter uma história familiar detalhada. Uma história familiar significativa (por exemplo, de início precoce de doença coronária) [por exemplo, ocorrendo em parentes de primeiro grau do sexo masculino com idade inferior a 65 anos e do sexo feminino com idade inferior a 55 anos) sugere hipercolesterolemia primária.

#### história de doença cardiovascular (comum)

- A maior parte dos pacientes com hipercolesterolemia não é diagnosticada até que a doença cardiovascular prematura torna-se sintomática.
- É importante avaliar os perfis lipídicos em pacientes que apresentam angina, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica.

#### consumo de gorduras saturadas e ácidos graxos trans (comum)

- Estilo de vida sedentário e uma dieta caracterizada pelo consumo excessivo de gorduras saturadas e ácidos graxos trans.

#### peso corporal excessivo (especialmente a obesidade abdominal) (comum)

- Índice de massa corporal  $>25 \text{ kg/m}^2$  e circunferência da cintura  $>94 \text{ cm}$  em homens brancos e negros,  $>80 \text{ cm}$  em mulheres brancas e negras,  $>90 \text{ cm}$  em homens asiáticos e  $>80 \text{ cm}$  em mulheres asiáticas estão associados a uma variedade de alterações desfavoráveis no metabolismo de lipídios.[16] [25]

#### xantelasmas (comum)

- Placas amarelas que ocorrem mais comumente perto do canto interno da pálpebra.  
[Fig-1]
- Metade dessas lesões estão associadas aos níveis elevados de lipídios plasmáticos.[26]
- Algumas ocorrem com a composição ou estrutura de lipoproteína alterada, como os níveis de lipoproteína de alta densidade diminuídos.
- Elas frequentemente ocorrem em pacientes com hiperlipidemia tipo II e IV.

#### xantomas tendinosos (incomum)

- Nódulos subcutâneos que aumentam lentamente, relacionados aos tendões ou ligamentos.
- Os tendões extensores das mãos, pés e tendões de Aquiles são as localizações mais comuns. Frequentemente há uma relação com trauma prévio no local.

[Fig-3]

[Fig-2]

- Associados à hipercolesterolemia grave e níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) elevados (hipercolesterolemia familiar). Eles também estão associados a algumas hiperlipidemias secundárias, como colestase.

## Outros fatores de diagnóstico

### arco corneano com início antes dos 45 anos de idade (incomum)

- O anel branco ou opaco na margem corneana.
- O resultado dos depósitos de colesterol na hialinose do estroma corneano; pode ser observado em pacientes com defeitos oculares ou hiperlipidemia familiar.

### xantomas tuberosos (incomum)

- Nódulos firmes, indolores e vermelho amarelados.
- Os tumores multilobulados podem se desenvolver quando as lesões individuais diminuem.
- Geralmente, relacionados a áreas de pressão, como superfícies extensoras dos joelhos, cotovelos e nádegas.
- Particularmente associados à hipercolesterolemia e a níveis de LDL elevados. Eles podem estar associados à disbetilipoproteinemia e hipercolesterolemia familiar e podem estar presentes em algumas das hiperlipidemias secundárias.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>perfil lipídico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consiste em CT, triglicerídeos e colesterol LDL, HDL e não HDL.</li> <li>• colesterol total (CT) e lipoproteínas de alta densidade (HDL) podem ser medidos no estado de não jejum. A precisão do colesterol LDL é preservada entre situações de jejum e não jejum, mesmo quando a fórmula moderna de Martin-Hopkins é usada, enquanto o colesterol LDL estimado por métodos mais antigos (fórmula de Friedewald) comumente subestima o colesterol LDL em níveis baixos.[24] O colesterol não HDL (que é calculado pela fórmula colesterol CT-HDL) é um marcador independente de eventos cardiovasculares e pode ser medido sem a necessidade de jejum.[22] [23]</li> <li>• Os valores de CT variam em 10% e os triglicerídeos em até 25% diariamente, mesmo na ausência da doença.[27]</li> <li>• Pode ser usado plasma ou soro, com o colesterol plasmático aproximadamente 3% mais alto que o valor sérico.[28]</li> <li>• A doença aguda pode influenciar o perfil lipídico. Os triglicerídeos aumentam e os níveis de colesterol diminuem nos estados inflamatórios. Em particular, os perfis lipídicos se alteram significativamente 24 horas após um infarto agudo do miocárdio e a medição deve ser realizada agudamente ou adiada até a recuperação.[29]</li> </ul>	<b>colesterol total (CT)</b> <b>&gt;5.18 mmol/L (&gt;200 mg/dL); colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) &gt;2.59 mmol/L (&gt;100 mg/dL); colesterol não HDL (lipoproteína de alta densidade) &lt;3.367 mmol/L (&lt;130 mg/dL); colesterol HDL &lt;1.04 mmol/L (&lt;40 mg/dL) para homens e &lt;1.29 mmol/L (&lt;50 mg/dL) para mulheres; triglicerídeos &gt;3.88 mmol/L (&gt;344 mg/dL)</b>

Exame	Resultado
<b>hormônio estimulante da tireoide (TSH) sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O TSH pode estar baixo no hipotireoidismo secundário.</li> </ul>	<b>elevado no hipotireoidismo primário</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Doença hepática obstrutiva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sinais de doença hepática, como icterícia e desconforto abdominal, podem estar presentes.</li> <li>Com elevações significativas da bilirrubina, o paciente também pode se queixar de prurido.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, gama-glutamilttransferase, fosfatase alcalina e bilirrubina elevadas.</li> <li>Estudos de imagem como ultrassonografia abdominal ou tomografia computadorizada, e ressonância nuclear magnética, podem mostrar ductos biliares dilatados e uma causa possível de obstrução.</li> </ul>
<b>Síndrome nefrótica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A resposta hiperlipidêmica é desencadeada, pelo menos em parte, pela redução na pressão oncótica plasmática, e a gravidade da hiperlipidemia está inversa e intimamente relacionada à queda na pressão oncótica.</li> <li>A resolução espontânea ou induzida pelo medicamento da síndrome nefrótica reverte a hiperlipidemia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Elevações acentuadas nos níveis de colesterol plasmático e, de forma menos previsível, de triglicerídeos e de lipoproteína (a).</li> <li>Colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) geralmente normal ou reduzido.</li> <li>Creatinina, ureia e albumina séricas anormais.</li> <li>Proteínas urinárias de 24 horas elevadas.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Insuficiência renal crônica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A dislipidemia normalmente se apresenta como hipertrigliceridemia (em decorrência da depuração diminuída). Níveis baixos de colesterol HDL também são observados em muitos pacientes.</li> <li>Os pacientes que se submetem à diálise peritoneal são mais propensos a um perfil lipídico aterogênico que os que se submetem à hemodiálise.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cerca da metade dos pacientes tem níveis de triglicerídeos <math>&gt;2.7</math> mmol/L (<math>&gt;200</math> mg/dL), cerca de um terço tem os níveis de colesterol total <math>&gt;6.2</math> mmol/L (<math>&gt;240</math> mg/dL) e 10% a 45% têm níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade <math>&gt;3.4</math> mmol/L (<math>&gt;130</math> mg/dL).</li> <li>A concentração de colesterol total é ocasionalmente normal ou baixa, o que pode se dever, em parte, a desnutrição nesse subconjunto de pacientes.</li> <li>Creatinina, ureia e albumina séricas anormais.</li> <li>Proteínas urinárias de 24 horas elevadas.</li> <li>A taxa de filtração glomerular estimada deve ser calculada.</li> </ul>
<b>Hipotireoidismo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode haver letargia, intolerância ao frio, constipação, cabelo ou pele seca, bócio ou reflexos tendinosos profundos retardados.</li> <li>Em um estudo investigando as pessoas encaminhadas para avaliação de hiperlipidemia, o hipotireoidismo estava presente em 4.2% dos pacientes.</li> <li>Foi observada uma redução significativa na concentração de colesterol sérico durante a reposição no hormônio tireoidiano somente em pacientes com concentração sérica de hormônio estimulante da tireoide (TSH) de <math>&gt;10</math> miliunidades/L.[30]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O TSH sérico está alto e a tiroxina livre sérica pode estar baixa.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Classificação do colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), colesterol total, triglicerídeos e colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL)[31] [32]

Colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL):

- Ótima: <1.8 mmol/L (<70 mg/dL)
- Desejável: 1.8 a <2.6 mmol/L (70 a <100 mg/dL)
- Próximo ou acima do desejável: 2.6 a 3.3 mmol/L (100-129 mg/dL)
- Limítrofe alto: 3.37 a 4.1 mmol/L (130-159 mg/dL)
- Alto: 4.1 a 4.9 mmol/L (160 a 189 mg/dL)
- Muito alto:  $\geq 4.9$  mmol/L ( $\geq 190$  mg/dL).

Colesterol total:

- Ótima: <4.4 mmol/L (<170 mg/dL)
- Desejável: <5.2 mmol/L (<200 mg/dL)
- Limítrofe alto: 5.2 a 6.2 mmol/L (200 a 239 mg/dL)
- Alto:  $\geq 6.2$  mmol/L ( $\geq 240$  mg/dL).

Triglicerídeos:

- Ideal: <1.1 mmol/L (<100 mg/dL)
- Desejável: 1.1 a <1.7 mmol/L (100 a <150 mg/dL)
- Limítrofe alto:  $\geq 1.7$  mmol/L ( $\geq 150$  mg/dL)
- Alto: 2.3 a 5.6 mmol/L (200-499 mg/dL)
- Muito alto:  $\geq 5.7$  mmol/L ( $\geq 500$  mg/dL).

Colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL):

- Baixo: <1 mmol/L (<40 mg/dL).

### Classificação de colesterol não HDL[33]

O colesterol não HDL é considerado alto dependendo do nível do risco de doença cardiovascular.

- Em pacientes de risco baixo a moderado, colesterol não HDL alto:  $\geq 3.7$  mmol/L ( $\geq 145$  mg/dL).
- Em pacientes de alto risco, colesterol não HDL alto:  $\geq 3.37$  mmol/L ( $\geq 130$  mg/dL).
- Em pacientes de risco muito alto, colesterol não HDL alto:  $\geq 2.6$  mmol/L ( $\geq 100$  mg/dL).



## Abordagem passo a passo do tratamento

Há várias opções de tratamento para hipercolesterolemia que podem ser instituídas individualmente ou combinadas. Elas incluem as mudanças de estilo de vida em relação à dieta e exercícios, medicamentos e suplementos alimentares. Raramente, podem ser aplicadas terapias experimentais ou intervenções de procedimentos.

Diretrizes internacionais reforçaram a função do tratamento farmacológico para reduzir o colesterol com base no risco de eventos cardiovasculares.[38] [39] [40] Apesar de algumas diferenças nas ferramentas de estratificação do risco e metas de colesterol sugeridas, as diretrizes são unânimes em recomendar tratamento farmacológico intensivo e, conseqüentemente, redução de colesterol robusta com estatinas em pacientes de alto risco - principalmente aqueles com doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica (doença coronariana [DC] ou formas não coronarianas de doença aterosclerótica, como doença arterial periférica, aneurisma da aorta abdominal, doença da artéria carótida [por exemplo, ataques isquêmicos transitórios, acidente vascular cerebral de origem carótida ou obstrução >50% de uma artéria carótida]). Contudo, um tratamento menos intensivo pode ser instituído em pacientes de menor risco.

### Estratificação de risco

A categoria de risco pode guiar as opções de tratamento; os fatores de risco incluem tabagismo (cigarro), hipertensão, baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL), história familiar de doença coronariana (DC) prematura (por exemplo, ocorrendo em familiares de primeiro grau do sexo masculino com idade inferior a 55 anos e do sexo feminino com idade inferior a 65 anos), idade >45 anos em homens e >55 anos em mulheres e diabetes. A doença renal crônica (DRC) também é considerada um risco equivalente ao da DC. A DRC (estágios 2-5, isto é, taxa de filtração glomerular [TFG] <90 mL/minuto/1.73 m<sup>2</sup>) está associada a um risco elevado de eventos cardiovasculares. Há uma associação graduada entre o grau de disfunção renal e o risco de eventos cardiovasculares. Pacientes com disfunção renal de estágio 3 (TFG estimada de 30-59 mL/minuto/1.73 m<sup>2</sup>) são considerados de alto risco e aqueles com DRC grave (TFG estimada <30 mL/minuto/1.73 m<sup>2</sup>) são considerados de risco muito alto.[33] Há evidências sugerindo que a detecção de aterosclerose subclínica pela quantificação de cálcio coronariano por tomografia computadorizada ou pela espessura/placa da íntima-média da carótida pela ultrassonografia de modo B, bem como pela detecção de inflamação de baixo grau ao determinar os níveis de proteína C-reativa, pode ser útil para reclassificar o risco em indivíduos assintomáticos e iniciar o tratamento de modificação de lipídios. Essa estratégia para sujeitos sem manifestação clínica de aterosclerose pode ser mais efetiva em sujeitos considerados de risco intermediário na avaliação clínica (risco de DC de 10% a 20% em 10 anos calculado por meio de equações de risco de Framingham para eventos severos de DC [morte e infarto do miocárdio]). Sujeitos reclassificados com níveis de risco mais altos podem ser tratados de forma mais agressiva.[23] [41]

Os pacientes com manifestação clínica ou com alto risco de doença cardiovascular devem ser tratados com terapias modificadoras de lipídios, geralmente estatina se não houver contraindicação, além das modificações no estilo de vida. Em pessoas com níveis mais baixos de risco, a terapia farmacológica é geralmente indicada se as mudanças de estilo de vida forem inefetivas em curto prazo (3-6 meses). Há evidências de que a terapia com estatina reduz os eventos cardiovasculares em pessoas sem doença cardiovascular clínica, mas com fatores de risco.[41] [42] Além disso, existem evidências de que a redução do risco é semelhante em homens e mulheres com risco comparável para doença cardiovascular.[43]

A Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration mostrou redução na mortalidade e na doença cardiovascular ao diminuir o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) independentemente da presença de doença cardiovascular.[41] Essa metanálise avaliou os efeitos das estatinas em relação ao placebo ou doses mais potentes de estatina em relação às menos potentes, por aproximadamente 5 anos. Ela demonstrou de modo evidente os benefícios de diminuição do LDL para prevenção de doença cardiovascular e mortalidade, mesmo em pessoas sem hipercolesterolemia evidente, mas com presença de fatores de risco para doença cardiovascular ou de doença cardiovascular prévia. Uma metanálise da Preventive Services Task Force (USPSTF) com 19 estudos randomizados (n=71,344 participantes) confirmou os resultados de CTT, incluindo benefícios quanto à mortalidade.[42] A eficácia em termos de custo do tratamento com estatina dependerá da estratificação de risco adequada em pessoas sem evidência de doença cardiovascular.

## Modificação no estilo de vida

Mudanças de estilo de vida devem ser implementadas em todos os pacientes. Há evidências claras de que a redução da quantidade de gordura total e saturada na dieta alimentar, a perda de peso em pacientes com sobrepeso, o exercício aeróbio e a adição de estanois/esteróis vegetais à dieta ocasionam uma diminuição do colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e um aumento do colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade).[44] [45] [46]

A implementação de mudanças na dieta alimentar pode ser difícil para muitos pacientes e pode ser útil incluir um nutricionista no tratamento do paciente. A ingestão reduzida de colesterol e de gorduras saturadas deve ser aconselhada, assim como o consumo aumentado de fibras alimentares, carboidratos complexos e gorduras insaturadas. As recomendações devem incluir uma ingestão total de gordura entre 25% e 35%, <7% de gordura saturada e uma ingestão de gordura trans <1% do total das calorias diárias. A ingestão de colesterol alimentar deve ser limitada a <300 mg/dia.[47] Um amplo estudo no Reino Unido em mais de 2500 pacientes evidenciou que, somente com a dieta, o colesterol LDL diminuiu em 5% a 7% em 60% dos pacientes, que também obtiveram uma redução média no peso corporal de 1.8%.[48] Uma metanálise de 37 estudos que testam as dietas de etapa I e II (concentração de gordura saturada <10% e <7%, respectivamente) demonstrou uma redução média de 13% no colesterol LDL. Uma metanálise de 23 estudos controlados mostrou uma redução de 7% no colesterol LDL com suplementação com soja e uma redução de 19% no colesterol LDL com dieta mediterrânea. As dietas ricas em fibra solúvel reduzem em 2% o colesterol LDL por grama de fibra ingerida por dia.[49] Outras dietas hipogordurosas mostraram uma redução de até 30% no colesterol LDL.[50]

Os efeitos do exercício aeróbio e da dieta foram estudados em 377 homens e mulheres com níveis baixos de colesterol HDL e LDL alto. Reduções significativas no LDL, mas sem aumento do HDL, foram evidenciadas no grupo de dieta e exercício em relação ao grupo de controle ou de somente dieta.[51]

Os pacientes com risco cardiovascular médio ou baixo devem ter de 3 a 6 meses de modificação no estilo de vida, antes de considerar a introdução dos medicamentos hipolipemiantes.[52] Entretanto, esse período de tempo é controverso; 2 a 3 visitas de acompanhamento ao longo de 2 a 3 meses devem ser agendadas para avaliar a motivação e a adesão.

## Terapia medicamentosa (estatinas)

Quando as mudanças de estilo de vida não forem efetivas, recomenda-se a terapia medicamentosa de primeira linha com estatinas. Em pacientes com colesterol LDL extremamente elevado (>4.9 mmol/L [>190 mg/dL]) e naqueles com alto risco cardiovascular, a terapia medicamentosa deve ser acompanhada de dieta[38] [39] e atividade física como uma abordagem terapêutica inicial.[29]

A CTT Collaboration mostrou uma redução de 10% do risco relativo para cada redução de 1 mmol/L (39 mg/dL) de colesterol LDL para a mortalidade por todas as causas, 20% para mortes decorrentes de doença coronariana, 27% para infarto do miocárdio não fatal, 25% para revascularização coronariana e 21% para acidente vascular cerebral isquêmico.[41]

Uma metanálise expandida da USPSTF com mais de 70,000 indivíduos em estudos randomizados confirmou a redução da mortalidade por todas as causas e eventos cardiovasculares importantes em indivíduos de prevenção primária,[42] e dados de ensaios clínicos sustentam que há um papel em indivíduos de risco intermediário e etnicamente diversos.[53] Doses mais altas são usadas em pacientes com síndrome coronariana aguda em virtude do efeito das estatinas sobre a estabilização da placa.

As estatinas inibem a 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, uma enzima fundamental na síntese do colesterol, levando à up-regulation dos receptores de LDL e ao aumento na depuração do LDL. As reduções do LDL com estatinas variam de 20% a 55%, dependendo do tipo e dose de estatina escolhida.[54]

Uma estatina de dose moderada foi definida pela American College of Cardiology/American Heart Association como aquela que geralmente reduz o nível de colesterol LDL em 30% a 50%, ao passo que a estatina de alta dose foi definida como aquela que reduz níveis de colesterol LDL em  $\geq 50\%$ .[39]

A terapia com estatina deve ser iniciada em pacientes que estão nos seguintes grupos:

Diretrizes da American College of Cardiology/American Heart Association (EUA):[39]

- Presença de DCV aterosclerótica: tratar com estatina de alta intensidade (doses diárias reduzem o colesterol LDL em  $\geq 50\%$ ) se tiver  $< 75$  anos de idade e não houver contraindicações para terapia de alta intensidade; tratar com estatina de intensidade moderada (doses diárias reduzem o colesterol LDL em 30 a  $< 50\%$ ) se tiver  $\geq 75$  anos de idade ou não for candidato a terapia de alta intensidade.
- Pessoas com elevações primárias de colesterol LDL  $> 4.9$  mmol/L ( $> 190$  mg/dL): esse grupo é ampliado com pacientes que apresentam hipercolesterolemia familiar e alto risco com base apenas no colesterol LDL; não estimar risco em 10 anos nesse grupo; tratar com estatina de intensidade alta ou moderada se não for candidato a terapia com estatina de alta intensidade.
- Pessoas com 40-75 anos de idade com diabetes mellitus tipo 1 ou 2 e colesterol LDL a 1.81-4.9 mmol/L (70-189 mg/dL): estimar o risco em 10 anos de DCV aterosclerótica (usando o avaliador de risco de DCV aterosclerótica); [ACC: ASCVD Risk Estimator Plus] tratar com estatina de intensidade moderada se o risco for  $< 7.5\%$  ou estatina de alta intensidade se o risco for  $\geq 7.5\%$ .
- Pessoas sem DCV aterosclerótica ou diabetes com 40-75 anos de idade com colesterol LDL em 1.81-4.9 mmol/L (70-189 mg/dL): estimar o risco em 10 anos a cada 4-6 anos e, se estiver  $\geq 7.5\%$ , discutir a possibilidade de terapia com estatina de intensidade moderada a alta; a discussão paciente-médico deve considerar as preferências do paciente quanto ao tratamento e a possibilidade de benefícios com a redução do risco de DCV aterosclerótica, de efeitos adversos e de interações medicamentosas.
- Em pacientes selecionados, considerar fatores adicionais que influenciam o risco de DCV aterosclerótica: colesterol LDL primário  $\geq 4.1$  mmol/L ( $\geq 160$  mg/dL) ou outra evidência de hiperlipidemias genéticas, história familiar de DCV aterosclerótica prematura ( $< 55$  anos em parentes homens de primeiro grau ou  $< 65$  anos em parentes mulheres de primeiro grau), proteína

C-reativa de alta sensibilidade >2 mg/L, escore de cálcio nas artérias coronárias ≥300 unidades Agatston ou ≥75º percentil para idade, sexo e etnia, índice tornozelo-braquial <0.9 ou risco elevado de DCV aterosclerótica ao longo da vida.

- Não iniciar de forma rotineira a terapia com estatinas em pacientes que necessitam de hemodiálise ou com insuficiência cardíaca de classe III ou IV.

Diretrizes do National Institute for Health and Care Excellence:[38]

- Presença de DCV aterosclerótica ou prevenção secundária: iniciar alta dose de atorvastatina (80 mg/dia) na ausência de contraindicações. Usar uma dose menor de atorvastatina se houver possíveis interações medicamentosas (por exemplo, com claritromicina, azóis sistêmicos ou outros agentes antifúngicos), alto risco de efeitos adversos (por exemplo, em idosos, pessoas com pouca massa muscular ou insuficiência renal) ou em virtude de preferência do paciente.
- Oferecer atorvastatina (20 mg/dia) para prevenção primária de DCV a pessoas que apresentam risco em 10 anos de 10% ou mais de desenvolver DCV (estimado com QRISK2). [QRISK®2-2016 risk calculator]
- Quando a hipercolesterolemia familiar é considerada (geralmente um adulto com colesterol total e LDL respectivamente >7.5 mmol/L [>290 mg/dL] e >4.9 mmol/L [>190 mg/dL]) e a história familiar de DC prematura e as ferramentas de estratificação do risco, como a QRISK2, são inadequadas. Na ausência de contraindicações, uma dose de estatina de alta potência deve ser usada para atingir uma redução de pelo menos 50% nos níveis de colesterol LDL.
- Oferecer atorvastatina (20 mg/dia) para prevenção primária de DCV a pessoas com diabetes do tipo 1 e mais de 40 anos que apresentaram diabetes há mais de 10 anos e que têm nefropatia estabelecida ou outros fatores de risco de DCV.
- Oferecer atorvastatina (20 mg/dia) para prevenção primária de DCV a pessoas com diabetes do tipo 2 que apresentam risco em 10 anos de 10% ou mais de desenvolver DCV (estimado com QRISK2). [QRISK®2-2016 risk calculator]
- Oferecer atorvastatina (20 mg/dia) para prevenção primária ou secundária de DCV a pessoas com doença renal crônica. Aumentar a dose se não for alcançada uma redução superior a 40% no colesterol não HDL e a TFG estimada for 30 mL/min/1.73 m² ou mais. Discutir o uso de doses maiores com um especialista renal se a TFG estimada for inferior a 30 mL/min/1.73 m².
- Acompanhamento após o início do tratamento com estatina: medir o colesterol total, o colesterol HDL e o colesterol não HDL em todos os pacientes que foram iniciados no tratamento com estatina de alta intensidade aos 3 meses de tratamento, tendo como objetivo uma redução superior a 40% no colesterol não HDL. Se não for alcançada uma redução superior a 40% no colesterol não HDL: discutir a adesão e o horário de administração da dose; otimizar a adesão à dieta e modificação do estilo de vida; considerar o aumento da dose se iniciada com menos de 80 mg/dia de atorvastatina se o paciente apresentar risco maior em decorrência de comorbidades, escore de risco ou uso do julgamento clínico.

Recomendações da International Atherosclerosis Society (IAS):[40]

- A IAS não prescreve especificamente as "metas de tratamento" de lipoproteínas aterogênicas para diferentes circunstâncias. Em vez disso, ela define os níveis ideais de colesterol aterogênico e faz

a afirmação geral de que a intensidade da terapia para redução do colesterol deve ser ajustada de acordo com o risco de longo prazo.

- A maior parte dos pacientes com DCV aterosclerótica deve receber a terapia com estatina de intensidade máxima quando esta for tolerada. O nível ideal de colesterol LDL em pacientes com DCV aterosclerótica estabelecida é  $<1.8$  mmol/L ( $<70$  mg/dL) (ou colesterol não HDL de  $<2.6$  mmol/L [ $<100$  mg/dL]). Em muitos pacientes, o tratamento adjuvante com medicamentos hipolipemiantes (por exemplo, ezetimiba, sequestrantes de ácido biliar, fibratos) pode ser necessário para a obtenção dos valores recomendados. Deve ser considerado o fato de não haver evidências adequadas de que o uso desses medicamentos acrescentará benefício às estatinas de maneira isolada.
- A IAS sugere que um nível ideal de colesterol LDL para prevenção primária é  $<2.6$  mmol/L ( $<100$  mg/dL) ou colesterol não HDL é  $<3.4$  mmol/L ( $<130$  mg/dL). O uso de terapia com estatina é recomendado de acordo com o risco ao longo da vida de doença cardiovascular (a partir dos 50 anos de idade até os 80) da seguinte forma: alto ( $\geq 45\%$ ), moderadamente alto (30%-44%), moderado (15%-29%) e baixo ( $<15\%$ ). A maior parte dos pacientes de alto risco necessitará de tratamento com estatina para obtenção de um nível de colesterol LDL de  $<2.6$  mmol/L ( $<100$  mg/dL) (ou colesterol não HDL de  $<3.4$  mmol/L [ $<130$  mg/dL]); portanto, o uso desses medicamentos é recomendado. O uso da estatina também deve ser considerado em pessoas com risco moderadamente alto e como opcional em pessoas com risco moderado.
- Para pessoas mais jovens, especialmente aquelas com colesterol LDL alto (hipercolesterolemia familiar), os algoritmos clínicos de tabagismo e diabetes geralmente subestimam o risco e esses fatores de risco devem ser tratados. O tratamento com estatina deve ser considerado dependendo da intensidade das elevações de colesterol LDL e se outros fatores de risco não forem adequadamente controlados.

O risco ao longo da vida pode ser estimado como:

### Risco de morbidade de doença cardiovascular (DCV) aos 80 anos

Fator de risco	Homens, %	Mulheres, %
Nenhum	5	8
$\geq 1$ menor	25	10
$\geq 1$ moderado	38	22
1 maior	45	25
$\geq 2$ maior	60	45

DCV, doença cardiovascular.

*Risco de morbidade de doença cardiovascular (DCV) aos 80 anos*

*Expert Panel on Dyslipidemia. An international atherosclerosis society*

*position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia:*

*executive summary. Atherosclerosis. 2014;232:410-413; usada com permissão*

### Algoritmo de risco Lloyd-Jones/Framingham

Fator de risco	Menor	Moderado	Maior
Colesterol, mg/dL	180–199	200–239	≥240
Pressão arterial sistólica, mmHg	120–139	140–159	≥160
Tabagismo (cigarros)	0	0	+++
Diabetes	0	0	+++

#### Algoritmo de risco Lloyd-Jones/Framingham

Expert Panel on Dyslipidemia. An international atherosclerosis society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia: executive summary. *Atherosclerosis*. 2014;232:410-413; usada com permissão

Diretrizes da European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society:[31]

- Para pacientes com risco cardiovascular muito alto (DCV clínica ou inequívoca em exames de imagem; diabetes com dano a órgãos-alvo como proteinúria ou com um fator de risco importante como tabagismo, hipertensão ou dislipidemia; doença renal crônica grave [TFG <30 mL/minuto/1.73 m<sup>2</sup>]; um nível de ESCORE calculado ≥10% para o risco em 10 anos de DCV fatal), é recomendável uma meta de colesterol LDL <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) ou uma redução de pelo menos 50% se o colesterol LDL basal estiver entre 1.8 e 3.5 mmol/L (70 e 135 mg/dL). [\[European Society of Cardiology SCORE risk charts\]](#)
- Para pacientes com alto risco cardiovascular (fatores de risco únicos notavelmente elevados [em particular colesterol >8.03 mmol/L {>310 mg/dL} ou pressão arterial ≥180/110 mmHg], a maioria das outras pessoas com diabetes, doença renal crônica moderada [TFG 30 a 59 mL/minuto/1.73 m<sup>2</sup>], um ESCORE calculado ≥5% e <10% para risco em 10 anos de DCV fatal, nível de ESCORE 5% a 10%), é recomendável meta de colesterol LDL de <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) ou uma redução de pelo menos 50% se o colesterol LDL basal estiver entre 2.6 e 5.2 mmol/L (100 e 200 mg/dL). [\[European Society of Cardiology SCORE risk charts\]](#)
- Para pessoas com risco moderado (nível de ESCORE ≥1% e nível de ESCORE >1% e maior ou igual a 5% para risco em 10 anos de DCV fatal) e com baixo risco (nível de ESCORE <1% para risco em 10 anos de DCV), uma meta de colesterol LDL <3.0 mmol/L (<115 mg/dL) deve ser considerada. [\[European Society of Cardiology SCORE risk charts\]](#)
- Recomendação para uso de estatinas: prescreva estatina até a dose mais alta recomendada ou a dose tolerável mais alta para atingir a meta.

Os efeitos adversos são incomuns, mas incluem elevações na enzima hepática e miosite ou rabdomiólise. Toxicidade muscular sem a elevação de enzimas também foi relatada; isso parece ser mais comum quando algumas estatinas são usadas com medicamentos que inibem o citocromo P450 3A4 (por exemplo, antibióticos macrolídeos, inibidores de protease do vírus da imunodeficiência humana [HIV], antifúngicos azólicos e ciclosporina). Algumas estatinas (lovastatina, sinvastatina, rosuvastatina,



fluvastatina) podem aumentar os níveis de digoxina e potencializar o efeito da varfarina. Aconselha-se cuidado ao usar as estatinas com esses medicamentos, podendo ser necessárias doses mais baixas de estatinas (ou do medicamento interagente). Além disso, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA recomenda atualmente que a dose de sinvastatina não ultrapasse 40 mg/dia por causa do aumento do risco de miopatia com a dose de 80 mg/dia. Ela recomenda que a dose de 80 mg/dia seja usada somente em pacientes que já usam essa dose há 12 meses ou mais, sem efeitos colaterais. Em pacientes que não respondem a 40 mg/dia, a FDA recomenda mudar para uma estatina alternativa em vez de aumentar a dose.

Duas metanálises, uma comparando estatinas com placebo[55] e outra comparando um tratamento com estatina mais intenso versus menos intenso,[56] relataram um risco maior de diabetes do tipo 2 inicial associada ao uso da estatina. Outro estudo, que avaliou 3 grandes ensaios clínicos, constatou um risco maior de evoluir para diabetes do tipo 2 inicial com alta dose de atorvastatina e que a glicemia basal em jejum e as características da síndrome metabólica são preditivas de diabetes do tipo 2 inicial.[57] Em pacientes com doença renal crônica (DRC), um ensaio que analisou a associação de sinvastatina e ezetimiba e uma metanálise dos principais ensaios com hipolipemiante em pacientes com DRC confirmaram a importância de reduzir o colesterol para prevenir a doença cardiovascular nesses pacientes.[58]

Os efeitos adversos são mais comuns em pacientes mais velhos, naqueles com várias doenças e naqueles que usam vários medicamentos. Em algumas pessoas, mudar de uma estatina para outra, ou diminuir a dose, alivia o problema.

Dados de alguns dos primeiros ensaios clínicos com estatinas documentam a segurança e eficácia em longo prazo da terapia com estatina. No ensaio clínico de prevenção primária West of Scotland Coronary Prevention Study, a terapia com estatina resultou em uma redução substancial nos desfechos da doença cardiovascular em duas décadas sem novas preocupações de segurança.[59] Da mesma forma, achados favoráveis foram documentados em relação à eficácia da terapia com estatina no acompanhamento por 16 anos do ensaio clínico Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (Intervenção de longo prazo com pravastatina na doença isquêmica), um ensaio de prevenção secundária.[60] Em relação à segurança em longo prazo, não houve impacto das estatinas na mortalidade por câncer ou por causas não cardiovasculares durante o acompanhamento em longo prazo.

## **Abordagem a pessoas com intolerância a estatinas ou que precisam de redução adicional do colesterol LDL após terapia máxima tolerada com estatina**

As estatinas são uma classe de medicamentos muito segura. No entanto, muitos pacientes não atingem a redução adequada de colesterol LDL e até 10% das pessoas são intolerantes, especialmente quando há sintomas musculares.[61] Não há consenso sobre o tratamento desses pacientes. Mudar de uma estatina para outra pode melhorar a tolerância. Além disso, a terapia com doses em dias alternados, com ou sem ezetimiba diária (um inibidor de absorção do colesterol), foi proposta para esses pacientes. Uma revisão sistemática da administração de estatinas em dias alternados sugere que quando as estatinas mais potentes, como a atorvastatina e a rosuvastatina, são usadas, são obtidas reduções de colesterol LDL similares ao tratamento diário.[61] Entretanto, a tolerância não foi adequadamente avaliada na maior parte desses estudos. Além disso, os estudos são prejudicados pelo pequeno número de sujeitos e pelos acompanhamentos em curto prazo. Finalmente, a terapia em dias alternados pode levar a doses extras ou insuficientes. Em pessoas candidatas à terapia com estatinas, mas completamente intolerantes a ela ou que ainda precisam de redução adicional do colesterol LDL após a terapia máxima



tolerada com estatina, é sensato usar medicamentos sem estatina para diminuir o colesterol que tenham demonstrado reduzir eventos de DCV aterosclerótica em estudos clínicos randomizados e controlados, se os benefícios da redução do risco de DCV aterosclerótica superarem o potencial de efeitos adversos.[62]

Os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) podem ser uma alternativa para indivíduos intolerantes à estatina, conforme demonstrado no estudo ODYSSEY ALTERNATIVE com alirocumabe, e nos estudos de fase 2 e 3 GAUSS 2 e GAUSS 3 com evolocumabe.[63] No estudo ODYSSEY ALTERNATIVE, o alirocumabe foi comparado à ezetimiba em pacientes com uma história de sintomas musculares.[64] Em 15.9% dos pacientes recebendo alirocumabe, o tratamento foi descontinuado devido a sintomas musculoesqueléticos relacionados. O tratamento com alirocumabe reduziu o colesterol LDL em 45.0% na semana 24. No estudo de fase 2, GAUSS 2, os indivíduos intolerantes à estatina foram randomizados para placebo, ezetimiba ou evolocumabe.[65] O tratamento com evolocumabe resultou na redução do colesterol LDL dependente da dose, de 40.8% para 63.0%. Dos 160 pacientes randomizados, 5 (incluindo 3 recebendo evolocumabe) descontinuaram o estudo devido a sintomas musculares relacionados. No estudo de fase 3, GAUSS-2, 5% dos pacientes que receberam o evolocumabe e 6% dos pacientes que receberam ezetimiba descontinuaram o tratamento.[66] O evolocumabe reduziu o colesterol LDL de 52.6% para 56.1% do estado basal até a semana 12, respectivamente. No estudo GAUSS 3, os pacientes intolerantes a estatina devido a sintomas musculares foram inicialmente desafiados com atorvastatina ou placebo e, em seguida, aqueles pacientes que apresentaram sintomas musculares enquanto recebiam atorvastatina foram randomizados para ezetimiba ou evolocumabe.[67] Foram relatados sintomas musculares em 28.8% dos pacientes tratados com ezetimiba e 20.7% dos pacientes tratados com evolocumabe. A droga ativa do estudo foi interrompida devido a sintomas musculares em 6.8% e 0,7% dos pacientes tratados com ezetimiba e evolocumabe, respectivamente. Após um período de tratamento de 24 semanas, o evolocumabe forneceu uma redução adicional de 36% no colesterol LDL versus o valor basal, comparado com a ezetimiba.

Os fibratos podem ser uma alternativa a estatinas em pacientes intolerantes a estatina quando houver dislipidemia mista. Uma metanálise mostrou a redução de 13% nos eventos coronarianos; entretanto, não foram observadas alterações na mortalidade.[68] Outra metanálise de pessoas com triglicerídeos altos e HDL baixo sugeriu uma redução de risco em eventos de doença coronariana de 35% nesse subgrupo de pacientes.[69]

Em associação com mudanças de estilo de vida, o ácido nicotínico e os sequestrantes de ácido biliar podem ser uma opção terapêutica inicial alternativa para pacientes intolerantes a estatina, embora metas clínicas não tenham sido estabelecidas.

## Outras terapias medicamentosas hipolipemiantes

### 1. Ácido nicotínico

- Os efeitos favoráveis nos lipídios plasmáticos são aditivos aos das estatinas e aos sequestrantes de ácido biliar e outras drogas não estatinas.
- Eficaz na elevação de colesterol HDL bem como na diminuição de colesterol LDL, colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), colesterol não HDL e triglicerídeos. O efeito é altamente dependente da dose, sendo as propriedades de aumento do HDL observadas com doses tão baixas quanto 1 g/dia; a diminuição do LDL costuma ser observada com doses que ultrapassam 1 a 2 g/dia.[70]

- Os resultados dos estudos AIM-HIGH e HPS2-THRIVE demonstraram que a adição de ácido nicotínico à terapia com estatina não reduziu os eventos cardiovasculares em sujeitos com níveis de colesterol LDL muito baixos  $<1.81$  mmol/L ( $<70$  mg/dL).<sup>[71] [72]</sup> Contudo, o ácido nicotínico ainda pode ser útil como um tratamento complementar para reduzir o colesterol LDL e os triglicerídeos em pacientes com dislipidemia grave.<sup>[22]</sup>
- Os efeitos adversos são relativamente comuns, especialmente com a forma cristalina de ação mais curta do ácido nicotínico. O rubor ocorre em 80% de pacientes; prurido, parestesia e náuseas, cada um, ocorrem em cerca de 20%. As elevações nas enzimas hepatocelulares são comumente observadas, apesar de estarem muito raramente associadas à hepatite fulminante. Os efeitos adversos adicionais incluem a indução à resistência insulínica, a precipitação de gota, a elevação nos níveis de homocisteína e a hipotensão em pacientes tratados com vasodilatadores.
- O pré-tratamento com 325 mg de aspirina, 30 minutos antes da dosagem, pode minimizar o rubor e outros efeitos adversos mediados por prostaglandinas.
- Após 6 semanas, verifique os lipídios, a glicose, os testes da função hepática e o ácido úrico.
- O ácido nicotínico (liberação modificada) foi disponibilizado em uma formulação combinada com o antagonista seletivo para o receptor-1 da prostaglandina D(2), laropiranto, que diminuía o rubor associado ao ácido nicotínico; entretanto, o fabricante está retirando o medicamento combinado do mercado em virtude do maior risco de efeitos adversos graves não fatais observados no estudo HPS2-THRIVE.

## 2. Sequestrantes de ácido biliar

- Efetivos em pacientes com elevações leves a moderadas do colesterol LDL.
- Os sequestrantes de ácido biliar, como a colestiramina e o colesevelam, além do ácido nicotínico, podem ser usados como terapias adjuvantes a estatinas e à ezetimiba em casos de hipercolesterolemia grave, em pacientes com alto risco de doença coronariana, quando as metas de colesterol LDL não forem alcançadas e, geralmente, em pacientes com hipercolesterolemia familiar. A ezetimiba bloqueia cerca de 50% da absorção de colesterol e os sequestrantes de ácido biliar podem agir no colesterol restante no lúmen intestinal. Há evidências de que o colesevelam e a colestiramina potencializam os efeitos redutores da ezetimiba nos níveis de colesterol. Além disso, na sitosterolemia (uma condição rara), os sequestrantes de ácido biliar podem ser adicionados à ezetimiba para reduzir os níveis de fitosterol e colesterol.
- Funcionam ao se ligar aos ácidos biliares no intestino, evitando a sua reabsorção. Por meio desse processo, cerca de 90% dos ácidos biliares são removidos. A perda de ácidos biliares ricos em colesterol leva a uma diminuição do colesterol intra-hepático e a uma up-regulation dos receptores de LDL. A densidade do receptor aumentada no fígado resulta em uma maior redução do colesterol sanguíneo. As reduções no LDL que variam de 10% a 24% podem ser obtidas dependendo da dose usada.<sup>[73]</sup>
- A maioria dos efeitos adversos está relacionada ao trato gastrointestinal e inclui náuseas, distensão abdominal, cólicas e aumento das transaminases hepáticas. Para muitos pacientes, esses efeitos adversos são muito limitantes.
- A absorção de outros medicamentos pode ser bastante prejudicada. Outros medicamentos devem ser administrados 1 hora antes ou 4 horas após os sequestrantes de ácido biliar.
- É formalmente contraindicado em pacientes com triglicerídeos  $>5.5$  mmol/L ( $>500$  mg/dL).
- Pode ser a primeira opção para crianças  $<10$  anos de idade com hipercolesterolemia grave, quando o uso de estatinas não for aprovado.

## 3. Ezetimiba

- Também pode ser adicionada à terapia com estatina e a mudanças de estilo de vida. Eficaz na redução de lipídeos em pacientes com elevações leves a moderadas no colesterol HDL; no entanto, com uma média de 20% de redução do colesterol LDL, ela pode não ser suficiente para pacientes que necessitem de maior redução do colesterol LDL.
- O estudo IMPROVE-IT mostrou que a ezetimiba associada a sinvastatina reduziu os riscos absolutos e relativos de eventos cardiovasculares importantes em indivíduos com doença coronariana de alto risco em comparação à sinvastatina isolada.[74] O benefício da ezetimiba é proporcional à sua capacidade de reduzir o colesterol LDL.[75]
- Compromete a absorção do colesterol alimentar e biliar nas bordas em escova do intestino, por meio da interação com receptores específicos e, ao contrário das resinas do ácido biliar, tem exposição sistêmica. Se usada isoladamente, foram relatadas reduções de 15% a 20% no LDL.[76] Em conjunto com a sinvastatina, o LDL foi reduzido em mais 14% acima do efeito obtido com a sinvastatina isoladamente.[77]

#### 4. Anticorpos monoclonais contra PCSK9

- A PCSK9 se liga aos receptores de LDL, facilitando a sua degradação. Quando em excesso, a PCSK9 é uma causa de hipercolesterolemia familiar. Mutações de perda de função estão associadas à diminuição dos níveis do colesterol LDL e a um risco reduzido de eventos cardiovasculares.[63]
- Anticorpos monoclonais contra a PCSK9 (por exemplo, os anticorpos monoclonais totalmente humanos evolocumabe e alirocumabe) proporcionam três vezes o efeito da ezetimiba (60% de redução do colesterol LDL) e foram desenvolvidos para injeção subcutânea. O bococizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado, teve seu desenvolvimento suspenso devido à indução de anticorpos antidroga, um evento ainda não observado com anticorpos monoclonais totalmente humanos.[78]
- Os inibidores da PCSK9 reduzem significativamente o colesterol LDL em aproximadamente 50% a 60% e resultam em maior alcance das metas de colesterol LDL quando adicionados às estatinas em uma variedade de populações, incluindo aquelas com hipercolesterolemia familiar heterozigótica.[79]
- Os estudos FOURIER e SPIRE-2 que avaliaram o evolocumabe e o bococizumabe, respectivamente, demonstraram que a inibição da PCSK9 reduz os eventos cardiovasculares em indivíduos com alto risco de doença cardiovascular.[80] [81] No FOURIER (n = 27,564; pacientes com manifestação prévia de doença cardiovascular aterosclerótica), a adição de evolocumabe à terapia com estatina comparada à terapia com estatina isolada resultou em uma redução de 15% no risco relativo de eventos cardiovasculares importantes e uma redução do risco relativo de 20% no ponto final secundário combinado de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e mortalidade. A mediana basal do colesterol LDL foi de 90 mg/dL (2.3 mmol/L) e foi reduzida para uma mediana de 30 mg/dL (0,8 mmol/L) com evolocumabe. Para evitar um evento clínico dos pontos finais primário e secundário, 66 e 50 indivíduos, respectivamente, precisariam ser tratados por dois anos. Uma análise pré-estabelecida encontrou uma associação contínua direta da redução do colesterol LDL com a redução de eventos cardiovasculares com benefícios até colesterol LDL de 10 mg/dL (0.25 mmol/L) e com os maiores benefícios naqueles indivíduos que alcançaram colesterol LDL <20 mg/dL (0,5 mmol/L).[82] O evolocumabe foi bem tolerado, não houve diferenças significativas entre os grupos nos eventos adversos (incluindo diabetes inicial e eventos neurocognitivos), exceto as reações no local da injeção, que foram mais comuns com o evolocumabe (2.1% versus 1.6%). Um subestudo de FOURIER denominado EBBINGHAUS não encontrou associação entre todo o tratamento com evolocumabe e eventos

adversos neurocognitivos que foram testados objetivamente usando a bateria automatizada de testes neuropsicológicos de Cambridge CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery).[83] No SPIRE-2, o bococizumabe reduziu os eventos cardiovasculares importantes em 21% após 1 ano de tratamento em 10,621 pacientes de alto risco com colesterol LDL >100 mg/dL (2.5 mmol/L) em comparação com o tratamento com estatina isolada. Os benefícios foram observados mesmo após o SPIRE-2 ter sido prematuramente interrompido pelo patrocinador devido a níveis elevados de imunogenicidade ao bococizumabe e ao desenvolvimento de anticorpos antidrogas.

- Tanto o FOURIER como o SPIRE-2 mostraram que a redução do colesterol LDL com inibidores da PCSK9 previne eventos cardiovasculares. Um terceiro estudo, ODYSSEY OUTCOMES, comparando o alirocumabe ao placebo, fornecerá evidências confirmatórias e ajudará a esclarecer os melhores cenários de custo-efetividade desses tratamentos. [[ClinicalTrials.gov: ODYSSEY outcomes](https://clinicaltrials.gov/ODYSSEY_outcomes)]
- Evolocumabe e alirocumabe são aprovadas para uso nos EUA e na Europa.

#### 5. Derivados do ácido fíbrico

- Os fibratos podem ser adicionados às estatinas, mas somente em caso de dislipidemia mista, quando as reduções no colesterol e nos triglicerídeos são necessárias. Essa associação deve ser feita com cuidado, pois aumenta o risco de rabdomiólise. A genfibrozila nunca deve ser usada em associação com estatina. O fenofibrato e ácido fenofíbrico são os medicamentos de escolha para associação com uma estatina.[84]

#### 6. Lomitapida

- A proteína microsomal de transferência de triglicerídeos é responsável pela transferência de triglicerídeos para a apolipoproteína B (apoB) dentro do fígado durante a formação da VLDL, precursora da LDL. Na ausência dessa proteína, como no raro distúrbio genético recessivo denominado abetalipoproteinemia, o fígado não pode secretar o VLDL, levando à falta de lipoproteínas contendo apoB. Portanto, a inibição farmacológica da proteína de transferência de triglicerídeo microsomal pode ser uma estratégia útil para a redução da produção de LDL e dos níveis plasmáticos de colesterol LDL. Em um estudo em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, o inibidor de proteína de transferência de triglicerídeo microsomal lomitapida demonstrou ser altamente eficaz na redução dos níveis plasmáticos de colesterol LDL, com uma redução de até 50% na dose mais alta.[85] Os eventos adversos mais graves foram elevação dos níveis de aminotransferase, acúmulo de gordura hepática e esteatorreia. Os níveis plasmáticos de todas as outras lipoproteínas contendo Apo B com a exceção da lipoproteína(a) [Lp(a)] foram similarmente reduzidos. Uma extensão de 5 anos do estudo original mostrou que, em média, o lomitapide reduz o colesterol LDL em 40%, ao custo do incremento da gordura hepática.[86]
- A lomitapida foi aprovada para uso como adjuvante para dieta hipogordurosa e outros medicamentos hipolipemiantes com ou sem aférese de LDL em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica. A fim de minimizar os efeitos colaterais, a posologia de lomitapida deve ser ajustada em intervalos regulares, e os pacientes devem adotar uma dieta com restrição de gordura com suplemento de ácidos graxos essenciais. Como ela é metabolizada pela via do citocromo P450 3A4, a lomitapida tem o potencial de interações medicamentosas com muitas medicações, incluindo sinvastatina e atorvastatina. Esse medicamento pode não estar disponível em alguns locais.

## 7. Mipomersen

- Um oligonucleotídeo antisense de segunda geração projetado para inibir a síntese da proteína apoB-100. Estudos em modelos animais e em pacientes com hipercolesterolemia familiar mostraram que o mipomersen resulta em redução de 25% a 30% dos níveis plasmáticos de apoB e colesterol LDL em indivíduos já nas doses máximas toleradas de estatinas e ezetimiba.[87] Além disso, o mipomersen reduz os níveis de lipoproteína(a), em média, em 25%. O mipomersen foi aprovado nos EUA pela FDA para o tratamento de pacientes adultos com hipercolesterolemia familiar homozigótica. Os principais efeitos adversos são reações locais da injeção, sintomas tipo gripe, enzimas hepáticas plasmáticas aumentadas e o potencial de acumulação de gordura hepática.

## Tratamento de pacientes idosos

Há controvérsias na literatura sobre se pacientes mais velhos devem ser tratados com a terapia modificadora de lipídios. O colesterol perde o seu impacto como um fator de risco em pacientes mais velhos e não há consenso sobre se as estatinas devem ser prescritas a pacientes mais velhos assintomáticos com hipercolesterolemia. O estudo PROSPER, que avaliou os efeitos do tratamento com pravastatina em pessoas de 70 a 82 anos de idade, mostrou que na prevenção primária o tratamento com estatina foi eficaz somente naqueles com colesterol HDL  $<1.15$  mmol/L ( $<45$  mg/dL), nos quais foi encontrada uma redução relativa de 33%.[88] A metanálise CTT, mais extensa e atualizada, que incluiu estudos como o PROSPER e o HPS, não encontrou heterogeneidade nos efeitos da redução do LDL para a prevenção de doença cardiovascular entre pessoas com  $<65$  anos, 65 a 75 anos e  $>75$  anos de idade.[41] Uma metanálise de 8 estudos com 24,674 sujeitos de prevenção primária inscritos  $>65$  anos de idade (42.7% mulheres; média da idade de  $73.0 \pm 2.9$  anos; acompanhamento médio de  $3.5 \pm 1.5$  anos) mostrou que as estatinas, comparadas com o placebo, reduziram o risco de infarto do miocárdio em 39.4% (risco relativo: 0.606 [intervalo de confiança de 95%: 0.434 a 0.847];  $p = 0.003$ ) e o risco de AVC em 23.8% (risco relativo: 0.762 [intervalo de confiança de 95%: 0.626 a 0.926];  $p = 0.006$ ).[89] No entanto, não há benefício em relação à mortalidade. Apesar da controvérsia, algumas diretrizes recomendam que as estatinas sejam prescritas para prevenção de doença cardiovascular em pacientes mais velhos.

## Tratamento de pacientes que têm somente o colesterol HDL baixo

O HDL baixo é um fator de risco isolado para aterosclerose e para a recorrência de eventos cardiovasculares, mesmo em pacientes tratados com estatinas.[90] Entretanto, não há provas de que o aumento nos níveis de HDL reduzirão os eventos cardiovasculares, especialmente em pessoas tratadas com estatinas. Os fibratos e o ácido nicotínico aumentam significativamente o colesterol HDL em pessoas com triglicerídeos altos, e os estudos de imagem, como HATS e ARBITER 6, mostram que o ácido nicotínico potencializa os efeitos das estatinas na placa coronária e na espessura da íntima média da carótida.[91] Os resultados dos estudos AIM-HIGH e HPS2-THRIVE demonstraram que a adição de ácido nicotínico à terapia com estatina não reduziu os eventos cardiovasculares em sujeitos com níveis de colesterol LDL muito baixos  $<1.81$  mmol/L ( $<70$  mg/dL).[71] [72]

Atualmente, recomenda-se que as estatinas sejam o tratamento inicial em pacientes com colesterol HDL baixo isolado. Como o HDL baixo é geralmente secundário a uma causa primária, como obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, tabagismo, resistência insulínica e causas genéticas, estes também devem ser tratados.

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		( resumo )
<b>com doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica clínica ≤75 anos</b>		
	1a	estatina de alta intensidade
	mais	mudanças no estilo de vida
	2a	estatina de intensidade moderada
	mais	mudanças no estilo de vida
<b>com doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica clínica &gt;75 anos</b>		
	1a	estatina de intensidade moderada
	mais	mudanças no estilo de vida
<b>sem doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica clínica: colesterol LDL ≥4.92 mmol/L (≥190 mg/dL)</b>		
	1a	estatina de alta intensidade
	mais	mudanças no estilo de vida
	2a	estatina de intensidade moderada
	mais	mudanças no estilo de vida
<b>sem doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica clínica: colesterol LDL 1.81-4.87 mmol/L (70-189 mg/dL): 40-75 anos com diabetes mellitus</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Risco de DCV aterosclerótica em 10 anos: ≥7.5%</li> <li>■ Risco de DCV aterosclerótica em 10 anos: &lt;7.5%</li> </ul>	1a	estatina de alta intensidade
	mais	mudanças no estilo de vida
	1a	estatina de intensidade moderada
	mais	mudanças no estilo de vida
<b>sem doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica clínica: colesterol LDL 1.81-4.87 mmol/L (70-189 mg/dL): 40-75 anos sem diabetes mellitus</b>		



Agudo		( resumo )
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Risco de DCV aterosclerótica em 10 anos: <math>\geq 7.5\%</math></li> <li>■ Risco de DCV aterosclerótica em 10 anos: 5% a <math>&lt; 7.5\%</math></li> </ul>	1a	estatina de alta intensidade
	mais	mudanças no estilo de vida
	1a	estatina de intensidade moderada
	mais	mudanças no estilo de vida
sem doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica clínica: colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) $< 4.92$ mmol/L mmol/L ( $< 190$ mg/dL): $< 40$ ou $\geq 75$ anos		
	1a	examinar fatores de risco adicionais para informar as decisões de tratamento e considerar estatina
	mais	mudanças no estilo de vida
sem doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica clínica: colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade) baixo isolado		
	1a	estimar o risco, considerar a estatina e abordar as causas secundárias

Em curso		( resumo )
inferior à resposta terapêutica esperada à terapia com estatinas		
	1a	abordar a resposta insuficiente
estatina aparentemente não tolerada		
	1a	avaliar intolerância
intolerância a estatinas comprovada ou necessidade de redução adicional do colesterol LDL após terapia máxima tolerada com estatina		
	1a	farmacoterapia sem estatina
hipercolesterolemia familiar homozigótica		
	1a	considerar a adição de lomitapida $\pm$ aférese de LDL (lipoproteína de baixa densidade) a outra terapia hipolipemiante



Em curso		( resumo )
	1a	considerar a adição de mipomersen a outra terapia hipolipemiante
	1a	considerar a adição do evolocumabe à dieta e terapia com dose máxima tolerada de estatina

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

com doença cardiovascular (DCV)  
aterosclerótica clínica  $\leq 75$  anos

#### 1a estatina de alta intensidade

##### Opções primárias

» [atorvastatina](#): 40-80 mg por via oral uma vez ao dia

##### OU

» [rosuvastatina](#): 20 mg por via oral uma vez ao dia

Uma dose de 40 mg/dia é aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, mas não está embasada em evidências fornecidas por ensaios clínicos randomizados e controlados.

» A DCV aterosclerótica clínica é definida como síndrome coronariana aguda; história de infarto do miocárdio, angina estável ou instável, revascularização coronariana, AVC ou ataque isquêmico transitório supostamente de origem aterosclerótica e doença arterial periférica ou revascularização.

» Deve-se administrar terapia com estatina de alta intensidade (a dose diária reduz o colesterol LDL [lipoproteína de baixa densidade] em  $\geq 50\%$ ) se não houver contraindicações à terapia de alta intensidade.

#### mais mudanças no estilo de vida

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Mudanças de estilo de vida devem ser implementadas em todos os pacientes. Há evidências claras de que a redução da quantidade de gordura total e saturada na dieta alimentar, a perda de peso em pacientes com sobrepeso, o exercício aeróbico e a adição de estanois/esteróis vegetais à dieta ocasionam uma diminuição do colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e um aumento do colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade).[\[44\]](#) [\[45\]](#) [\[46\]](#)

## Agudo

» A implementação de mudanças na dieta alimentar pode ser difícil para muitos pacientes e pode ser útil incluir um nutricionista no tratamento do paciente. A ingestão reduzida de colesterol e de gorduras saturadas deve ser aconselhada, assim como o consumo aumentado de fibras alimentares, carboidratos complexos e gorduras insaturadas. As recomendações devem incluir uma ingestão total de gordura entre 25% e 35%, <7% de gordura saturada e uma ingestão de gordura trans <1% do total das calorias diárias. A ingestão de colesterol alimentar deve ser limitada a <300 mg/dia.[47]

» Demonstrou-se que exercícios aeróbios associados à modificação alimentar promovem reduções significativas no colesterol LDL em comparação à ausência de mudança de estilo de vida ou apenas dieta.[51]

### 2a estatina de intensidade moderada

#### Opções primárias

» **atorvastatina**: 10-20 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **rosuvastatina**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **sinvastatina**: 20-40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **pravastatina**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **lovastatina**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **fluvastatina**: 40 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia; 80 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

**OU**

**Agudo**

» **pitavastatina**: 2-4 mg por via oral uma vez ao dia

» A DCV aterosclerótica clínica é definida como síndrome coronariana aguda; história de infarto do miocárdio, angina estável ou instável, revascularização coronariana, AVC ou ataque isquêmico transitório supostamente de origem aterosclerótica e doença arterial periférica ou revascularização.

» Pacientes com DCV aterosclerótica nos quais a terapia com estatina de alta intensidade é contraindicada ou não tolerada, ou que têm características predisponentes a efeitos adversos associados a estatina, geralmente devem ser tratados com terapia com estatina de intensidade moderada (doses diárias diminuem o colesterol LDL em 30% a 50%).

» Características predisponentes a efeitos adversos de estatina incluem, entre outras: comorbidades múltiplas e graves, incluindo insuficiência renal ou hepática; história pregressa de intolerância a estatina ou distúrbios musculares; elevações de ALT sem explicação >3 vezes o limite superior normal; características do paciente ou uso simultâneo de medicamentos que afetam o metabolismo da estatina. Outras características capazes de mudar a decisão sobre o uso de intensidades maiores de estatina podem incluir, entre outras, uma história de AVC hemorrágico e ascendência asiática.

**mais**

**mudanças no estilo de vida**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Mudanças de estilo de vida devem ser implementadas em todos os pacientes. Há evidências claras de que a redução da quantidade de gordura total e saturada na dieta alimentar, a perda de peso em pacientes com sobrepeso, o exercício aeróbico e a adição de estanois/esteróis vegetais à dieta ocasionam uma diminuição do colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e um aumento do colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade).[\[44\]](#) [\[45\]](#) [\[46\]](#)

» A implementação de mudanças na dieta alimentar pode ser difícil para muitos pacientes e pode ser útil incluir um nutricionista no tratamento do paciente. A ingestão reduzida de colesterol e de gorduras saturadas deve ser aconselhada, assim como o consumo aumentado de fibras alimentares, carboidratos

## Agudo

complexos e gorduras insaturadas. As recomendações devem incluir uma ingestão total de gordura entre 25% e 35%, <7% de gordura saturada e uma ingestão de gordura trans <1% do total das calorias diárias. A ingestão de colesterol alimentar deve ser limitada a <300 mg/dia.[47]

» Demonstrou-se que exercícios aeróbios associados à modificação alimentar promovem reduções significativas no colesterol LDL em comparação à ausência de mudança de estilo de vida ou apenas dieta.[51]

**com doença cardiovascular (DCV)  
aterosclerótica clínica >75 anos**

**1a estatina de intensidade moderada**

**Opções primárias**

» **atorvastatina**: 10-20 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **rosuvastatina**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **sinvastatina**: 20-40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **pravastatina**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **lovastatina**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **fluvastatina**: 40 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia; 80 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

**OU**

» **pitavastatina**: 2-4 mg por via oral uma vez ao dia

## Agudo

» A DCV aterosclerótica clínica é definida como síndrome coronariana aguda; história de infarto do miocárdio, angina estável ou instável, revascularização coronariana, AVC ou ataque isquêmico transitório supostamente de origem aterosclerótica e doença arterial periférica ou revascularização.

» Em geral, pacientes com DCV aterosclerótica e >75 anos de idade devem ser tratados com terapia com estatina de intensidade moderada. Além disso, idade >75 anos é uma característica que predispõe a efeitos adversos associados à estatina.

### mais mudanças no estilo de vida

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Mudanças de estilo de vida devem ser implementadas em todos os pacientes. Há evidências claras de que a redução da quantidade de gordura total e saturada na dieta alimentar, a perda de peso em pacientes com sobrepeso, o exercício aeróbico e a adição de estanois/esteróis vegetais à dieta ocasionam uma diminuição do colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e um aumento do colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade).[\[44\]](#) [\[45\]](#) [\[46\]](#)

» A implementação de mudanças na dieta alimentar pode ser difícil para muitos pacientes e pode ser útil incluir um nutricionista no tratamento do paciente. A ingestão reduzida de colesterol e de gorduras saturadas deve ser aconselhada, assim como o consumo aumentado de fibras alimentares, carboidratos complexos e gorduras insaturadas. As recomendações devem incluir uma ingestão total de gordura entre 25% e 35%, <7% de gordura saturada e uma ingestão de gordura trans <1% do total das calorias diárias. A ingestão de colesterol alimentar deve ser limitada a <300 mg/dia.[\[47\]](#)

» Demonstrou-se que exercícios aeróbicos associados à modificação alimentar promovem reduções significativas no colesterol LDL em comparação à ausência de mudança de estilo de vida ou apenas dieta.[\[51\]](#)

**sem doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica clínica: colesterol LDL  $\geq 4.92$  mmol/L ( $\geq 190$  mg/dL)**

**1a estatina de alta intensidade**

**Opções primárias**

## Agudo

» **atorvastatina**: 40-80 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **rosuvastatina**: 20 mg por via oral uma vez ao dia  
Uma dose de 40 mg/dia é aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, mas não está embasada em evidências fornecidas por ensaios clínicos randomizados e controlados.

» Pacientes com colesterol LDL  $\geq 4.92$  mmol/L ( $\geq 190$  mg/dL) incluem aqueles que apresentam hipercolesterolemia familiar e alto risco com base apenas no colesterol LDL. Em geral, esses pacientes devem ser tratados com terapias com estatina de alta intensidade.

### mais mudanças no estilo de vida

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Mudanças de estilo de vida devem ser implementadas em todos os pacientes. Há evidências claras de que a redução da quantidade de gordura total e saturada na dieta alimentar, a perda de peso em pacientes com sobrepeso, o exercício aeróbio e a adição de estanois/esteróis vegetais à dieta ocasionam uma diminuição do colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e um aumento do colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade).<sup>[44] [45] [46]</sup>

» A implementação de mudanças na dieta alimentar pode ser difícil para muitos pacientes e pode ser útil incluir um nutricionista no tratamento do paciente. A ingestão reduzida de colesterol e de gorduras saturadas deve ser aconselhada, assim como o consumo aumentado de fibras alimentares, carboidratos complexos e gorduras insaturadas. As recomendações devem incluir uma ingestão total de gordura entre 25% e 35%, <7% de gordura saturada e uma ingestão de gordura trans <1% do total das calorias diárias. A ingestão de colesterol alimentar deve ser limitada a <300 mg/dia.<sup>[47]</sup>

» Demonstrou-se que exercícios aeróbios associados à modificação alimentar promovem reduções significativas no colesterol LDL em comparação à ausência de mudança de estilo de vida ou apenas dieta.<sup>[51]</sup>

### 2a estatina de intensidade moderada



**Agudo****Opções primárias**

» **atorvastatina**: 10-20 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **rosuvastatina**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **sinvastatina**: 20-40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **pravastatina**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **lovastatina**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **fluvastatina**: 40 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia; 80 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

**OU**

» **pitavastatina**: 2-4 mg por via oral uma vez ao dia

» Pacientes com colesterol LDL  $\geq 4.92$  mmol/L ( $\geq 190$  mg/dL) incluem aqueles que apresentam hipercolesterolemia familiar e alto risco com base apenas no colesterol LDL. Se a terapia com estatina de alta intensidade for contraindicada ou não tolerada, a terapia de intensidade moderada é indicada.

» Características predisponentes a efeitos adversos de estatina incluem, entre outras: comorbidades múltiplas e graves, incluindo insuficiência renal ou hepática; história pregressa de intolerância a estatina ou distúrbios musculares; elevações de ALT sem explicação  $>3$  vezes o limite superior normal; características do paciente ou uso simultâneo de medicamentos que afetam o metabolismo da estatina. Outras características capazes de mudar a decisão sobre o uso de intensidades

## Agudo

mais

maiores de estatina podem incluir, entre outras, uma história de AVC hemorrágico e ascendência asiática.

### mudanças no estilo de vida

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Mudanças de estilo de vida devem ser implementadas em todos os pacientes. Há evidências claras de que a redução da quantidade de gordura total e saturada na dieta alimentar, a perda de peso em pacientes com sobrepeso, o exercício aeróbico e a adição de estanois/esteróis vegetais à dieta ocasionam uma diminuição do colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e um aumento do colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade).[\[44\]](#) [\[45\]](#) [\[46\]](#)

» A implementação de mudanças na dieta alimentar pode ser difícil para muitos pacientes e pode ser útil incluir um nutricionista no tratamento do paciente. A ingestão reduzida de colesterol e de gorduras saturadas deve ser aconselhada, assim como o consumo aumentado de fibras alimentares, carboidratos complexos e gorduras insaturadas. As recomendações devem incluir uma ingestão total de gordura entre 25% e 35%, <7% de gordura saturada e uma ingestão de gordura trans <1% do total das calorias diárias. A ingestão de colesterol alimentar deve ser limitada a <300 mg/dia.[\[47\]](#)

» Demonstrou-se que exercícios aeróbicos associados à modificação alimentar promovem reduções significativas no colesterol LDL em comparação à ausência de mudança de estilo de vida ou apenas dieta.[\[51\]](#)

**sem doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica clínica: colesterol LDL 1.81-4.87 mmol/L (70-189 mg/dL): 40-75 anos com diabetes mellitus**

- **Risco de DCV aterosclerótica em 10 anos: ≥7.5%**

1a

### estatina de alta intensidade

#### Opções primárias

» **atorvastatina**: 40-80 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **rosuvastatina**: 20 mg por via oral uma vez ao dia

## Agudo

Uma dose de 40 mg/dia é aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, mas não está embasada em evidências fornecidas por ensaios clínicos randomizados e controlados.

» O risco em 10 anos de DCV aterosclerótica deve ser calculado (usando o avaliador de risco de DCV aterosclerótica) [ACC: ASCVD Risk Estimator Plus] e repetido a cada 4 a 6 anos. A DCV aterosclerótica no cálculo é definida como infarto do miocárdio/AVC fatal ou não fatal. Além disso, equações de coortes agrupadas foram desenvolvidas a partir de coortes dos EUA e podem sub ou superestimar o risco em outros países. As equações específicas para população devem ser usadas sempre que estiverem disponíveis.

» Se o risco for  $\geq 7.5\%$ , deve-se administrar terapia com estatina de alta intensidade (a dose diária reduz o colesterol LDL em  $\geq 50\%$ ).

» Pacientes nos quais a terapia com estatina de alta intensidade é contraindicada ou não tolerada podem ser candidatos à terapia de intensidade moderada.

mais

### mudanças no estilo de vida

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Mudanças de estilo de vida devem ser implementadas em todos os pacientes. Há evidências claras de que a redução da quantidade de gordura total e saturada na dieta alimentar, a perda de peso em pacientes com sobrepeso, o exercício aeróbico e a adição de estanois/esteróis vegetais à dieta ocasionam uma diminuição do colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e um aumento do colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade).[44] [45] [46]

» A implementação de mudanças na dieta alimentar pode ser difícil para muitos pacientes e pode ser útil incluir um nutricionista no tratamento do paciente. A ingestão reduzida de colesterol e de gorduras saturadas deve ser aconselhada, assim como o consumo aumentado de fibras alimentares, carboidratos complexos e gorduras insaturadas. As recomendações devem incluir uma ingestão total de gordura entre 25% e 35%,  $<7\%$  de gordura saturada e uma ingestão de gordura trans  $<1\%$  do total das calorias diárias. A ingestão de colesterol alimentar deve ser limitada a  $<300$  mg/dia.[47]

## Agudo

- Risco de DCV aterosclerótica em 10 anos: <7.5%

1a

» Demonstrou-se que exercícios aeróbios associados à modificação alimentar promovem reduções significativas no colesterol LDL em comparação à ausência de mudança de estilo de vida ou apenas dieta.[51]

**estatina de intensidade moderada**

#### Opções primárias

» **atorvastatina**: 10-20 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **rosuvastatina**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **sinvastatina**: 20-40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **pravastatina**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **lovastatina**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **fluvastatina**: 40 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia; 80 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

**OU**

» **pitavastatina**: 2-4 mg por via oral uma vez ao dia

» O risco em 10 anos de DCV aterosclerótica deve ser calculado (usando o avaliador de risco de DCV aterosclerótica) [ACC: ASCVD Risk Estimator Plus] e repetido a cada 4 a 6 anos. A DCV aterosclerótica no cálculo é definida como infarto do miocárdio/AVC fatal ou não fatal. Além disso, equações de coortes agrupadas foram desenvolvidas a partir de coortes dos EUA e podem sub ou superestimar o risco em outros países. As equações específicas para população devem ser usadas sempre que estiverem disponíveis.

## Agudo

» Geralmente, se o risco for  $<7.5\%$ , deve-se administrar terapia com estatina de intensidade moderada (a dose diária reduz o colesterol LDL em 30% a 50%).

» Pacientes nos quais a terapia com estatina de alta intensidade é contraindicada ou não tolerada podem ser candidatos à terapia de intensidade moderada.

### mais mudanças no estilo de vida

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Mudanças de estilo de vida devem ser implementadas em todos os pacientes. Há evidências claras de que a redução da quantidade de gordura total e saturada na dieta alimentar, a perda de peso em pacientes com sobrepeso, o exercício aeróbico e a adição de estanois/esteróis vegetais à dieta ocasionam uma diminuição do colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e um aumento do colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade).[\[44\]](#) [\[45\]](#) [\[46\]](#)

» A implementação de mudanças na dieta alimentar pode ser difícil para muitos pacientes e pode ser útil incluir um nutricionista no tratamento do paciente. A ingestão reduzida de colesterol e de gorduras saturadas deve ser aconselhada, assim como o consumo aumentado de fibras alimentares, carboidratos complexos e gorduras insaturadas. As recomendações devem incluir uma ingestão total de gordura entre 25% e 35%,  $<7\%$  de gordura saturada e uma ingestão de gordura trans  $<1\%$  do total das calorias diárias. A ingestão de colesterol alimentar deve ser limitada a  $<300$  mg/dia.[\[47\]](#)

» Demonstrou-se que exercícios aeróbicos associados à modificação alimentar promovem reduções significativas no colesterol LDL em comparação à ausência de mudança de estilo de vida ou apenas dieta.[\[51\]](#)

**sem doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica clínica: colesterol LDL 1.81-4.87 mmol/L (70-189 mg/dL): 40-75 anos sem diabetes mellitus**

■ **Risco de DCV aterosclerótica em 10 anos:  $\geq 7.5\%$**

**1a**

**estatina de alta intensidade**

#### Opções primárias

» **atorvastatina:** 40-80 mg por via oral uma vez ao dia

## Agudo

OU

» **rosuvastatina:** 20 mg por via oral uma vez ao dia  
 Uma dose de 40 mg/dia é aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, mas não está embasada em evidências fornecidas por ensaios clínicos randomizados e controlados.

» O risco em 10 anos de DCV aterosclerótica deve ser calculado (usando o avaliador de risco de DCV aterosclerótica) [[ACC: ASCVD Risk Estimator Plus](#)] e repetido a cada 4 a 6 anos. A DCV aterosclerótica no cálculo é definida como infarto do miocárdio/AVC fatal ou não fatal. Além disso, equações de coortes agrupadas foram desenvolvidas a partir de coortes dos EUA e podem sub ou superestimar o risco em outros países. As equações específicas para população devem ser usadas sempre que estiverem disponíveis.

» Se o risco for  $\geq 7.5\%$ , a terapia com estatina de intensidade moderada a alta deve ser discutida com o paciente, com foco nas preferências deste quanto ao tratamento e na possibilidade de efeitos adversos, de interações medicamentosas e de benefícios com a redução de risco da DCV aterosclerótica.

» Pacientes nos quais a terapia com estatina de alta intensidade é contraindicada ou não tolerada podem ser candidatos à terapia de intensidade moderada.

**mais mudanças no estilo de vida**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Mudanças de estilo de vida devem ser implementadas em todos os pacientes. Há evidências claras de que a redução da quantidade de gordura total e saturada na dieta alimentar, a perda de peso em pacientes com sobrepeso, o exercício aeróbico e a adição de estanois/esteróis vegetais à dieta ocasionam uma diminuição do colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e um aumento do colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade).[\[44\]](#) [\[45\]](#) [\[46\]](#)

» A implementação de mudanças na dieta alimentar pode ser difícil para muitos pacientes e pode ser útil incluir um nutricionista no tratamento do paciente. A ingestão reduzida de colesterol e de gorduras saturadas deve



## Agudo

- **Risco de DCV aterosclerótica em 10 anos: 5% a <7.5%**

1a

ser aconselhada, assim como o consumo aumentado de fibras alimentares, carboidratos complexos e gorduras insaturadas. As recomendações devem incluir uma ingestão total de gordura entre 25% e 35%, <7% de gordura saturada e uma ingestão de gordura trans <1% do total das calorias diárias. A ingestão de colesterol alimentar deve ser limitada a <300 mg/dia.[47]

» Demonstrou-se que exercícios aeróbios associados à modificação alimentar promovem reduções significativas no colesterol LDL em comparação à ausência de mudança de estilo de vida ou apenas dieta.[51]

**estatina de intensidade moderada****Opções primárias**

» **atorvastatina**: 10-20 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **rosuvastatina**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **sinvastatina**: 20-40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **pravastatina**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **lovastatina**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **fluvastatina**: 40 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia; 80 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

**OU**

» **pitavastatina**: 2-4 mg por via oral uma vez ao dia

» O risco em 10 anos de DCV aterosclerótica deve ser calculado (usando o avaliador de risco

## Agudo

de DCV aterosclerótica) [ACC: ASCVD Risk Estimator Plus] e repetido a cada 4 a 6 anos. A DCV aterosclerótica no cálculo é definida como infarto do miocárdio/AVC fatal ou não fatal. Além disso, equações de coortes agrupadas foram desenvolvidas a partir de coortes dos EUA e podem sub ou superestimar o risco em outros países.

» A terapia de intensidade moderada é razoável se o risco for de 5% a <7.5%.

» Pacientes nos quais a terapia com estatina de alta intensidade é contraindicada ou não tolerada podem ser candidatos à terapia de intensidade moderada.

### mais mudanças no estilo de vida

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Mudanças de estilo de vida devem ser implementadas em todos os pacientes. Há evidências claras de que a redução da quantidade de gordura total e saturada na dieta alimentar, a perda de peso em pacientes com sobrepeso, o exercício aeróbico e a adição de estanois/esteróis vegetais à dieta ocasionam uma diminuição do colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e um aumento do colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade).[44] [45] [46]

» A implementação de mudanças na dieta alimentar pode ser difícil para muitos pacientes e pode ser útil incluir um nutricionista no tratamento do paciente. A ingestão reduzida de colesterol e de gorduras saturadas deve ser aconselhada, assim como o consumo aumentado de fibras alimentares, carboidratos complexos e gorduras insaturadas. As recomendações devem incluir uma ingestão total de gordura entre 25% e 35%, <7% de gordura saturada e uma ingestão de gordura trans <1% do total das calorias diárias. A ingestão de colesterol alimentar deve ser limitada a <300 mg/dia.[47]

» Demonstrou-se que exercícios aeróbicos associados à modificação alimentar promovem reduções significativas no colesterol LDL em comparação à ausência de mudança de estilo de vida ou apenas dieta.[51]

**sem doença cardiovascular  
(DCV) aterosclerótica clínica:  
colesterol LDL (lipoproteína de baixa**

**Agudo**

densidade) <4.92 mmol/L mmol/L  
(<190 mg/dL): <40 ou >75 anos

- 1a** examinar fatores de risco adicionais para informar as decisões de tratamento e considerar estatina

**Opções primárias**

» **atorvastatina**: alta intensidade: 40-80 mg por via oral uma vez ao dia; intensidade moderada: 10-20 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **rosuvastatina**: alta intensidade: 20 mg por via oral uma vez ao dia; intensidade moderada: 10 mg por via oral uma vez ao dia  
Uma dose de 40 mg/dia é aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, mas não está embasada em evidências fornecidas por ensaios clínicos randomizados e controlados.

**OU**

» **sinvastatina**: intensidade moderada: 20-40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **pravastatina**: intensidade moderada: 40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **lovastatina**: intensidade moderada: 40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **fluvastatina**: intensidade moderada: 40 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia; 80 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

**OU**

» **pitavastatina**: intensidade moderada: 2-4 mg por via oral uma vez ao dia

» A possibilidade de benefícios com a redução de risco da DCV aterosclerótica, de efeitos adversos e de interações medicamentosas deve ser discutida com o paciente, assim como as

## Agudo

preferências deste, para tomada de decisões de tratamento.

» Deve-se considerar:

» Colesterol LDL primário  $\geq 4.14$  mmol/L ( $\geq 160$  mg/dL) ou outra evidência de hiperlipidemia genética.

» História familiar de DCV aterosclerótica prematura que se inicia com  $<55$  anos de idade em parente homem de primeiro grau ou com  $<65$  anos de idade em parente mulher de primeiro grau.

» Proteína C-reativa de alta sensibilidade  $\geq 19$  mmol/L ( $\geq 2$  mg/L).

» Escore de cálcio nas artérias coronárias  $\geq 300$  unidades Agatston ou  $\geq 75^{\text{a}}$  percentil para idade, sexo e etnia.

» Índice tornozelo-braquial  $<0.9$ .

» Risco ao longo da vida elevado de DCV aterosclerótica.

### mais mudanças no estilo de vida

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Mudanças de estilo de vida devem ser implementadas em todos os pacientes. Há evidências claras de que a redução da quantidade de gordura total e saturada na dieta alimentar, a perda de peso em pacientes com sobrepeso, o exercício aeróbico e a adição de estanois/esteróis vegetais à dieta ocasionam uma diminuição do colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e um aumento do colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade).[44] [45] [46]

» A implementação de mudanças na dieta alimentar pode ser difícil para muitos pacientes e pode ser útil incluir um nutricionista no tratamento do paciente. A ingestão reduzida de colesterol e de gorduras saturadas deve ser aconselhada, assim como o consumo aumentado de fibras alimentares, carboidratos complexos e gorduras insaturadas. As recomendações devem incluir uma ingestão total de gordura entre 25% e 35%,  $<7\%$  de gordura saturada e uma ingestão de gordura trans  $<1\%$  do total das calorias diárias. A ingestão de colesterol alimentar deve ser limitada a  $<300$  mg/dia.[47]

## Agudo

» Demonstrou-se que exercícios aeróbios associados à modificação alimentar promovem reduções significativas no colesterol LDL em comparação à ausência de mudança de estilo de vida ou apenas dieta.[51]

sem doença cardiovascular (DCV)  
aterosclerótica clínica: colesterol  
HDL (lipoproteína de alta densidade)  
baixo isolado

### 1a estimar o risco, considerar a estatina e abordar as causas secundárias

#### Opções primárias

» **atorvastatina**: alta intensidade: 40-80 mg por via oral uma vez ao dia; intensidade moderada: 10-20 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **rosuvastatina**: alta intensidade: 20 mg por via oral uma vez ao dia; intensidade moderada: 10 mg por via oral uma vez ao dia  
Uma dose de 40 mg/dia é aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, mas não está embasada em evidências fornecidas por ensaios clínicos randomizados e controlados.

**OU**

» **sinvastatina**: intensidade moderada: 20-40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **pravastatina**: intensidade moderada: 40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **lovastatina**: intensidade moderada: 40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **fluvastatina**: intensidade moderada: 40 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia; 80 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

**OU**

## Agudo

» **pitavastatina**: intensidade moderada: 2-4 mg por via oral uma vez ao dia

» Um nível baixo de colesterol HDL é um fator de risco isolado para aterosclerose e para recorrência de eventos cardiovasculares, mesmo em pessoas tratadas com estatinas.<sup>[90]</sup> No entanto, não há provas de que a elevação dos níveis de HDL reduzirão eventos cardiovasculares, especialmente em pacientes tratados com estatinas. Atualmente, recomenda-se que se use colesterol HDL na estimativa do risco em 10 anos de DCV aterosclerótica e se considere a estatina com base no resultado.

» O risco em 10 anos de DCV aterosclerótica deve ser calculado (usando o avaliador de risco de DCV aterosclerótica) [\[ACC: ASCVD Risk Estimator Plus\]](#) e repetido a cada 4 a 6 anos. A DCV aterosclerótica no cálculo é definida como infarto do miocárdio/AVC fatal ou não fatal. Além disso, equações de coortes agrupadas foram desenvolvidas a partir de coortes dos EUA e podem sub ou superestimar o risco em outros países. As equações específicas para população devem ser usadas sempre que estiverem disponíveis.

» Como o HDL baixo é geralmente secundário a um fator subjacente, como obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, tabagismo, resistência insulínica ou causas genéticas, estes também devem ser tratados.

» Se o risco for  $\geq 7.5\%$ , a terapia com estatina de intensidade moderada a alta deve ser discutida com o paciente, com foco nas preferências deste quanto ao tratamento e na possibilidade de efeitos adversos, de interações medicamentosas e de benefícios com a redução de risco da DCV aterosclerótica. A terapia de intensidade moderada é razoável se o risco for de 5% a  $<7.5\%$ .

## Em curso

**inferior à resposta terapêutica esperada à terapia com estatinas**

### 1a abordar a resposta insuficiente

» A importância da adesão ao medicamento e das mudanças de estilo de vida devem ser reforçadas com o paciente. A exclusão de causas secundárias de hiperlipidemia também deve ser abordada.

## Em curso

- » Em pacientes com maior risco de DCV aterosclerótica que recebem a intensidade máxima tolerada de terapia com estatinas e continuam a apresentar resposta terapêutica inferior à esperada, pode-se considerar a adição de medicamento(s) sem estatina para redução de colesterol se os benefícios da redução do risco de DCV aterosclerótica superarem o potencial de efeitos adversos.
- » Entre os pacientes com maior risco estão:
  - » Pacientes com DCV aterosclerótica clínica com <75 anos de idade.
  - » Pacientes com colesterol LDL inicial  $\geq 4.92$  mmol/L ( $\geq 190$  mg/dL).
  - » Pacientes com 40 a 75 anos de idade com diabetes mellitus.

## estatina aparentemente não tolerada

## 1a

## avaliar intolerância

- » É sensato avaliar e tratar sintomas musculares, incluindo dor, sensibilidade, rigidez, câibras, fraqueza ou fadiga, em pacientes tratados com estatina de acordo com o seguinte algoritmo de manejo:
  - » Para evitar a descontinuação desnecessária das estatinas, obter uma história pregressa ou atual de sintomas musculares para estabelecer uma avaliação basal antes de iniciar a terapia com estatinas.
  - » Se houver sintomas musculares graves sem explicação ou ocorrer fadiga durante a terapia com estatinas, descontinuar imediatamente a estatina e considerar a possibilidade de rabdomiólise avaliando creatina quinase, creatinina e uma urinalise para mioglobínúria.
  - » Se ocorrerem sintomas musculares leves a moderados durante a terapia com estatina:
  - » Descontinuar a estatina até que os sintomas possam ser avaliados.
  - » Avaliar o paciente quanto a outras afecções que podem aumentar o risco de sintomas musculares (por exemplo, hipotireoidismo, função renal ou hepática reduzida, doenças reumáticas, como polimialgia reumática, miopatia por esteroides, deficiência de vitamina D ou doenças musculares primárias).



## Em curso

- » Se houver remissão dos sintomas musculares e não existir qualquer contraindicação, dar ao paciente a dose original ou menor da mesma estatina para estabelecer uma relação causal entre os sintomas musculares e a terapia com estatinas.
- » Se houver relação casual, descontinuar a estatina original. Quando os sintomas musculares remitem, usar dose baixa de uma estatina diferente.
- » Quando a dose baixa de uma estatina for tolerada, aumentar gradualmente a dose conforme tolerada.
- » Se, após 2 meses sem tratamento com estatina, os sintomas musculares ou os níveis elevados de creatina quinase não remitem completamente, considerar as outras causas de sintomas musculares listadas abaixo.
- » Se os sintomas musculares persistentes originarem-se de uma afecção não relacionada a terapia com estatinas ou se o fator predisponente foi tratado, retomar a terapia com estatinas na dose original.
- » Para pacientes apresentando estado de confusão ou comprometimento da memória durante a terapia com estatinas, pode ser sensato avaliá-los quanto a causas não relacionadas a estatina, como exposição a outros medicamentos, bem como quanto a causas sistêmicas ou neuropsiquiátricas, além da possibilidade de efeitos adversos associados a terapia medicamentosa com estatinas.
- » Durante a terapia com estatinas, é sensato medir a função hepática se aparecerem sintomas sugerindo hepatotoxicidade (por exemplo, fadiga incomum, fraqueza, perda de apetite, dor abdominal, urina com coloração escura ou amarelamento da pele ou da esclera).

**intolerância a estatinas comprovada ou necessidade de redução adicional do colesterol LDL após terapia máxima tolerada com estatina**

1a

**farmacoterapia sem estatina****Opções primárias**

» **ezetimiba**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

## Em curso

» **alirocumabe**: 75-150 mg por via subcutânea a cada 2 semanas

**OU**

» **evolocumabe**: 140 mg por via subcutânea a cada 2 semanas; ou 420 mg por via subcutânea uma vez ao mês

**OU**

» **fenofibrato micronizado**: 67-200 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **ácido fenofíbrico**: 35-105 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **ácido nicotínico**: 375-2000 mg por via oral (liberação modificada) uma vez ao dia ao deitar de acordo com a resposta, máximo de 2000 mg/dia

**OU**

» **colestiramina**: 4 g por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 4 g a cada semana até 12-24 g/dia administrados em 1-4 doses fracionadas de acordo com a resposta, máximo de 36 g/dia

**OU**

» **colestipol**: 5 g por via oral uma ou duas vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 5 g/dia a cada 1-2 meses de acordo com a resposta, máximo de 30 g/dia

**OU**

» **colesevelam**: 3.75 g/dia por via oral administrados em 1-2 doses fracionadas

» Em pessoas candidatas à terapia com estatinas, mas completamente intolerantes a ela ou que ainda precisam de redução adicional do colesterol LDL após a terapia máxima tolerada com estatina, é sensato usar medicamentos sem estatina para diminuir o colesterol que tenham demonstrado reduzir eventos de DCV aterosclerótica em ECRCs, se os benefícios

## Em curso

da redução do risco de DCV aterosclerótica superarem o potencial de efeitos adversos.

» Para pacientes com DCV aterosclerótica clínica que necessitem de <25% de colesterol LDL adicional, considere a adição de ezetimiba como terapia inicial sem estatinas.[62] Para pacientes com DCV aterosclerótica clínica que necessitem de >25% de colesterol LDL adicional, considere a adição de um inibidor da subtilisina pró-proteína convertase/kexin tipo 9 (PCSK9) como segundo passo para obter uma maior redução do colesterol LDL.[62]

» Os inibidores da ezetimiba e da PCSK9 podem ser usados como monoterapia ou em combinação com a terapia com estatinas.

» De modo geral, a ezetimiba é o agente preferido, sem teor de estatinas, para reduzir o colesterol LDL adicional. No entanto, com uma média de 20% de redução do colesterol LDL, ela pode não ser suficiente para pacientes que necessitem de maior redução do colesterol LDL.

» Anticorpos monoclonais contra a PCSK9 proporcionam três vezes o efeito da ezetimiba (60% de redução do colesterol LDL) e foram desenvolvidos para injeção subcutânea. O alirocumabe e o evolocumabe são aprovados para uso em associação com dieta e terapia com dose máxima tolerada de estatina em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica clínica, como ataques cardíacos ou AVCs, e que requerem redução adicional do colesterol LDL. Eles também são aprovados para uso em pacientes adultos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica.[79]

» Os fibratos podem ser uma alternativa a estatinas em pacientes intolerantes quando houver dislipidemia mista. Uma metanálise mostrou a redução de 13% nos eventos coronarianos; entretanto, não foram observadas alterações na mortalidade.[68] Outra metanálise de indivíduos com triglicérides altos e HDL baixo sugeriu uma redução de risco em eventos de doença coronariana de 35% nesse subgrupo de pacientes.[69]

» O ácido nicotínico e os sequestrantes de ácido biliar, além das mudanças de estilo de vida, podem ser uma opção terapêutica inicial alternativa em pacientes intolerantes a estatinas.

**hipercolesterolemia familiar  
homozigótica**

## Em curso

- 1a considerar a adição de lomitapida ± aférese de LDL (lipoproteína de baixa densidade) a outra terapia hipolipemiante**

**Opções primárias**

» **lomitapida**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta em intervalos de 2 semanas, máximo de 60 mg/dia

» A hipercolesterolemia familiar homozigótica é uma afecção rara que requer consulta a um especialista.

» Licenciado para uso, inclusive nos EUA e na Europa, para o tratamento de hipercolesterolemia familiar homozigótica em adultos. Pode ser administrada com ou sem aférese de LDL em adultos usando outras terapias hipolipemiantes.

» Inibe a proteína microsomal de transferência de triglicerídeos, que é responsável pela transferência de triglicerídeos a apolipoproteína B dentro do fígado durante a formação da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), precursora da lipoproteína de baixa densidade (LDL).

» A dose deve ser ajustada em intervalos regulares, e os pacientes devem adotar uma dieta com restrição de gordura com suplemento de ácidos graxos essenciais. Como ela é metabolizada pela via do citocromo P450 3A4, a lomitapida tem o potencial de interação farmacológica com muitos medicamentos usados atualmente, incluindo sinvastatina e atorvastatina.

- 1a considerar a adição de mipomersen a outra terapia hipolipemiante**

**Opções primárias**

» **mipomersen**: 200 mg por via subcutânea uma vez por semana

» A hipercolesterolemia familiar homozigótica é uma afecção rara que requer consulta a um especialista.

» Licenciado em alguns países para o tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigótica em adultos como adjuvante para a dieta e outras terapias hipolipemiantes.

## Em curso

» Consiste em um oligonucleotídeo antisense de segunda geração projetado para inibir a síntese da proteína apoB-100.

» Demonstrou reduzir os níveis plasmáticos tanto da apoB quanto do colesterol LDL em 25% a 30%, e a lipoproteína(a) em 25% em pacientes que já estão recebendo as doses máximas toleradas de estatinas e ezetimiba.[87]

**1a considerar a adição do evolocumabe à dieta e terapia com dose máxima tolerada de estatina**

**Opções primárias**

» **evolocumabe**: 140 mg por via subcutânea a cada 2 semanas; ou 420 mg por via subcutânea uma vez ao mês

» A hipercolesterolemia familiar homozigótica é uma afecção rara que requer consulta a um especialista.

» Anticorpos monoclonais contra a subtilisina pró-proteína convertase/kexin tipo 9, como o evolocumabe e o alirocumabe, foram desenvolvidos para injeção subcutânea. Nos EUA, o evolocumabe é aprovado para uso em associação com dieta e terapia com dose máxima tolerada de estatina em pacientes adultos com hipercolesterolemia familiar homozigótica.

## Novidades

### Sebelipase alfa na deficiência de lipase ácida lisossomal

A lipase ácida lisossomal é uma enzima que está envolvida na metabolização das partículas lipídicas endocitadas. A deficiência de lipase ácida lisossomal é uma disfunção rara e subestimada que causa cirrose e dislipidemia grave. A segurança e eficácia da terapia de reposição enzimática com sebelipase alfa foram estudadas em um ensaio clínico randomizado e controlado multicêntrico de fase 3 de 66 crianças e adultos com deficiência de lipase ácida lisossomal.[92] Entre os participantes, 58% tinham níveis de colesterol LDL basal  $\geq 4.92$  mmol/L ( $\geq 190$  mg/dL), e 31% tinham cirrose comprovada por biópsia. A sebelipase alfa foi administrada por via intravenosa em semanas alternadas por 20 semanas com um endpoint primário de normalização da alanina aminotransferase. Durante o acompanhamento, houve normalização no nível da alanina aminotransferase em 31% dos participantes no grupo da sebelipase alfa versus 7% no grupo-controle ( $P = 0.03$ ), com alterações médias desde o basal de -58 U/L versus -7 U/L ( $P < 0.001$ ). Também houve melhora significativa nos níveis lipídicos e no teor de gordura hepática, com proporções semelhantes de eventos adversos entre os grupos. Sendo assim, a terapia com sebelipase alfa parece ser promissora para alguns pacientes com lipase ácida lisossomal.

### Evinacumabe

O evinacumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano para a proteína semelhante à angiopoietina 3 (ANGPLT3) que está sendo desenvolvido para tratar pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica. Os medicamentos existentes para o tratamento desta afecção podem ser limitados em termos de eficácia devido à dependência da função do receptor de LDL. A ANGPLT3, uma proteína secretada e expressa no fígado, aumenta as concentrações plasmáticas do colesterol LDL (independentemente da atividade dos receptores de LDL), dos triglicerídeos e do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL). Em uma avaliação clínica aberta sobre o evinacumabe, realizada em um único grupo composto por nove adultos com hipercolesterolemia familiar homozigótica que já recebiam terapia agressiva para redução do LDL com estatinas, ezetimiba, lomitapida, anticorpos monoclonais para a subtilisina pró-proteína convertase/kexin tipo 9 ou anastomose porto-cava, os níveis de colesterol LDL foram comparados na semana 4 de terapia com a linha basal. Mediante o tratamento com evinacumabe, o colesterol LDL diminuiu  $49 \pm 23\%$  em relação ao valor basal de  $9.7 \pm 6.2$  mmol/L ( $376 \pm 241$  mg/dL) para  $4.0 \pm 2.3$  mmol/L ( $157 \pm 90$  mg/dL). Os níveis de triglicerídeos diminuíram 47%, e o do colesterol HDL, 36%.[93]

## Recomendações

### Monitoramento

Ainda não foi definido o método ideal de monitoramento dos efeitos da terapia hipolipemiante. Os níveis de lipídios devem ser monitorados a cada 6 semanas, inicialmente, até que se atinja a meta da lipoproteína de baixa densidade.<sup>[22]</sup> Esse intervalo pode ser ampliado para cada 6 a 12 meses em pacientes com aderência às modificações no estilo de vida e após a estabilização dos níveis de lipídio.

Devem ser medidos os níveis iniciais das enzimas musculares e hepáticas nos pacientes que iniciam a terapia com estatina, apesar da baixa incidência de toxicidade (0.5% a 2%). Nos EUA, a Food and Drug Administration (FDA) declarou que não há mais necessidade de medição de rotina de enzimas hepáticas com o uso de estatinas. A FDA concluiu que a lesão hepática grave com estatinas é rara e imprevisível, e que a monitorização periódica rotineira das enzimas hepáticas não parece ser eficaz na detecção ou prevenção desse efeito colateral raro.<sup>[100]</sup>

Após o início da terapia com estatina, os níveis de enzima muscular não precisam ser avaliados regularmente, a menos que os pacientes desenvolvam mialgias ou outros sintomas musculares.<sup>[101]</sup>

Apesar do risco pequeno possível de início de diabetes com o uso de estatinas, não há uma recomendação formal para uma monitorização mais frequente dos níveis de glicose e hemoglobina glicosilada, e essas medições devem ser feitas individualmente.

### Instruções ao paciente

A ingestão reduzida de colesterol e de gorduras saturadas deve ser aconselhada, assim como o consumo aumentado de fibra alimentar, carboidratos complexos e gorduras monoinsaturadas.

Exercícios aeróbios são recomendados por, no mínimo, 3 vezes por semana.

Nos EUA, a FDA recomenda que os pacientes em terapia com estatinas sejam incentivados a notificar o profissional de saúde imediatamente quanto a qualquer um dos seguintes sintomas de problemas hepáticos: fraqueza ou fadiga incomum, perda de apetite, dor na parte superior da barriga, urina de coloração escura ou amarelamento da pele ou do branco dos olhos.<sup>[100]</sup>

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
cardiopatia isquêmica	longo prazo	média
A probabilidade de progressão para cardiomiopatia isquêmica em decorrência da hipercolesterolemia isolada depende de outros fatores de risco vascular. O controle do fator de risco agressivo e o manejo da dislipidemia é recomendado.		



Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>doença vascular periférica (DVP)</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>A DVP manifesta-se como uma perfusão tecidual insuficiente causada por aterosclerose existente e estenose crônica do lúmen vascular, que pode ser afetado de agudamente por êmbolo ou trombos. É uma condição muito comum que tem o potencial de causar perda do membro ou até mesmo a morte. O controle agressivo de todos os fatores de risco existentes é a base do tratamento de DVP crônica.</p>		
<b>síndrome coronariana aguda</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>A terapia hipolipemiante em longo prazo com uma estatina é recomendada para pessoas com síndrome coronariana aguda.</p> <p>Uma meta de colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) de &lt;1.81 mmol/L (&lt;70 mg/dL) e uma meta de colesterol não HDL (lipoproteína de alta densidade) de &lt;2.59 mmol/L (&lt;100 mg/dL) são consideradas uma opção terapêutica nestes pacientes de alto risco.<sup>[94] [95]</sup></p> <p>A terapia com estatina reduziu a LDL em até 55% e produziu pequenos aumentos na HDL e diminuições modestas nos triglicerídeos.<sup>[54]</sup></p>		
<b>acidente vascular cerebral (AVC)</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Em pacientes com AVC trombótico, as metas de colesterol LDL e não HDL são definidas pelo National Cholesterol Education Program (NCEP) como &lt;2.59 mmol/L (&lt;100 mg/dL) e &lt;3.367 mmol/L (&lt;130 mg/dL), respectivamente.</p> <p>Recentemente, foi demonstrado que muitos pacientes hospitalizados com AVC isquêmico ou ataque isquêmico transitório apresentam níveis de LDL mais altos que os recomendados. Os pacientes com maior risco de eventos cardiovasculares são os menos prováveis de terem níveis de LDL recomendados pelas diretrizes.<sup>[96]</sup> A terapia com estatina demonstrou apenas uma redução modesta de recorrência de AVC após um ataque isquêmico transitório ou AVC isquêmico. Entretanto, reduções importantes foram observadas em eventos cardiovasculares nesses pacientes.<sup>[97]</sup></p>		
<b>disfunção erétil</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>A disfunção endotelial é o mecanismo subjacente da disfunção erétil, e o estresse oxidativo está associado a níveis elevados de LDL.<sup>[98]</sup> As estratégias não farmacológicas de intervenção para redução de peso, melhora da qualidade da dieta e aumento da atividade física podem melhorar a função erétil em homens sob risco.<sup>[99]</sup></p>		

## Prognóstico

Desde que as estatinas foram introduzidas no tratamento da hipercolesterolemia, a taxa de desfechos adversos diminuiu significativamente. Se o plano de tratamento incluir a detecção e o manejo de outros fatores que contribuem para o desenvolvimento de doença coronariana (DC), como hipertensão, diabetes mellitus e tabagismo, o prognóstico geral de hipercolesterolemia melhora. A redução do colesterol é útil

como uma estratégia de redução de risco para DC e para a prevenção primária em pessoas com alto risco de DC ou outras formas de aterosclerose.

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: a national clinical guideline

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:**  
2017

#### Familial hypercholesterolaemia: identification and management

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2017

#### Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2016

#### 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias

**Publicado por:** European Society of Cardiology; European Atherosclerosis Society

**Última publicação em:**  
2016

### Internacional

#### Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management

**Publicado por:** International Atherosclerosis Society

**Última publicação em:**  
2016

#### An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia

**Publicado por:** International Atherosclerosis Society

**Última publicação em:**  
2013

### América do Norte

#### The agenda for familial hypercholesterolemia

**Publicado por:** American Heart Association

**Última publicação em:**  
2015

#### ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults

**Publicado por:** American College of Cardiology; American Heart Association

**Última publicação em:**  
2013

## América do Norte

### ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults

**Publicado por:** American College of Cardiology Foundation; American Heart Association

**Última publicação em:** 2010

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: a national clinical guideline

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:** 2017

#### Familial hypercholesterolaemia: identification and management

**Publicado por:** National Institute of Health and Care Excellence

**Última publicação em:** 2017

#### Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification

**Publicado por:** National Institute of Health and Care Excellence

**Última publicação em:** 2016

#### 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

**Publicado por:** European Society of Cardiology; European Atherosclerosis Society

**Última publicação em:** 2016

#### 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias

**Publicado por:** European Society of Cardiology; European Atherosclerosis Society

**Última publicação em:** 2016

#### Ezetimibe for treating primary heterozygous-familial and non-familial hypercholesterolaemia

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:** 2016

#### JBS2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice

**Publicado por:** British Cardiac Society; British Hypertension Society; Diabetes UK; HEART UK; Primary Care Cardiovascular Society; The Stroke Association

**Última publicação em:** 2014

## Internacional

### Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management

**Publicado por:** International Atherosclerosis Society

**Última publicação em:**  
2016

### An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia

**Publicado por:** International Atherosclerosis Society

**Última publicação em:**  
2013

### Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk

**Publicado por:** The Endocrine Society

**Última publicação em:**  
2008

## América do Norte

### The agenda for familial hypercholesterolemia

**Publicado por:** American Heart Association

**Última publicação em:**  
2015

### VA/DoD clinical practice guideline for the management of dyslipidemia for cardiovascular risk reduction

**Publicado por:** Veterans Health Administration

**Última publicação em:**  
2014

### Guidelines for the primary prevention of stroke

**Publicado por:** American Heart Association; American Stroke Association

**Última publicação em:**  
2014

### ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults

**Publicado por:** American College of Cardiology; American Heart Association

**Última publicação em:**  
2013

### AHA/ACCF guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update

**Publicado por:** American Heart Association

**Última publicação em:**  
2011

### Lipid screening and cardiovascular health in childhood

**Publicado por:** American Academy of Pediatrics

**Última publicação em:**  
2008

## América do Norte

### Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents

**Publicado por:** American Heart Association

**Última publicação em:**  
2007

### Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update

**Publicado por:** American Heart Association

**Última publicação em:**  
2007

### Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee

**Publicado por:** American Heart Association

**Última publicação em:**  
2006

### Managing abnormal blood lipids: a collaborative approach

**Publicado por:** American Heart Association

**Última publicação em:**  
2005

## Recursos online

1. [ACC: ASCVD Risk Estimator Plus](#) (*external link*)
2. [QRISK®2-2016 risk calculator](#) (*external link*)
3. [European Society of Cardiology SCORE risk charts](#) (*external link*)
4. [ClinicalTrials.gov: ODYSSEY outcomes](#) (*external link*)



## Artigos principais

- Centers for Disease Control and Prevention. National health and nutritional survey III (NHANES III) [internet publication]. [Texto completo](#)
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Byington RP, Jukema JW, Salonen JT, et al. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy: pooled analysis of clinical events of the Pravastatin Atherosclerosis Intervention Program. Circulation. 1995 Nov 1;92(9):2419-25. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Grundey SM, Cleeman JI, Mertz CN, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation. 2004 Jul 13;110(2):227-39. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Referências

- Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins: an integrated approach to mechanisms and disorders. N Engl J Med. 1967 Feb 2;276(5):273-81. [Resumo](#)
- Farmer JA, Gotto AMJ. Choosing the right lipid-regulating agent: a guide to selection. Drugs. 1996 Nov;52(5):649-61. [Resumo](#)
- Genest JJ, Martin-Munley SS, McNamara JR, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. Circulation. 1992 Jun;85(6):2025-33. [Resumo](#)
- Kawada T. Body mass index is a good predictor of hypertension and hyperlipidemia in a rural Japanese population. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002 May;26(5):725-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Pearson TA. Cardiovascular disease in developing countries: myths, realities, and opportunities. Cardiovasc Drugs Ther. 1999 Apr;13(2):95-104. [Resumo](#)
- Centers for Disease Control and Prevention. Coronary heart disease mortality trends among whites and blacks - Appalachia and United States, 1980-1993. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1998 Nov 27;47(46):1005-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)

7. Tosi I, Toledo-Leiva P, Neuwirth C, et al. Genetic defects causing familial hypercholesterolaemia: identification of deletions and duplications in the LDL-receptor gene and summary of all mutations found in patients attending the Hammersmith Hospital Lipid Clinic. *Atherosclerosis*. 2007 Sep;194(1):102-11. [Resumo](#)
8. Weir MR, Moser M. Diuretics and beta-blockers: is there a risk for dyslipidemia? *Am Heart J*. 2000 Jan;139(1 Pt 1):174-83. [Resumo](#)
9. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature*. 2002 Jun 13;417(6890):750-4. [Resumo](#)
10. Reilly MP, Pratico D, Delanty N, et al. Increased formation of distinct F2 isoprostanes in hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998 Dec 22-29;98(25):2822-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, et al. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005 Jul 7;353(1):46-57. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993 Apr 29;362(6423):801-9. [Resumo](#)
13. Zavaroni I, Dall'Aglia E, Alpi O, et al. Evidence for an independent relationship between plasma insulin and concentration of high density lipoprotein cholesterol and triglyceride. *Atherosclerosis*. 1985 Jun;55(3):259-66. [Resumo](#)
14. Garvey WT, Kwon S, Zheng D, et al. Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. *Diabetes*. 2003 Feb;52(2):453-62. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983 May;67(5):968-77. [Resumo](#)
16. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group, Israel. Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Distribution, intercorrelations, and significance for risk classification in 6,700 men and 1,500 women. *Circulation*. 1992 Sep;86(3):839-48. [Resumo](#)
18. Criqui, MH, Cowan, LD, Tyroler, HA, et al. Lipoproteins as mediators for the effects of alcohol consumption and cigarette smoking on cardiovascular mortality: results from the Lipid Research Clinic Follow-up Study. *Am J Epidemiol*. 1987 Oct;126(4):629-37. [Resumo](#)
19. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, et al. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet*. 1992 May 9;339(8802):1128-30. [Resumo](#)

20. O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, et al. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc.* 1993 Sep;68(9):860-6. [Resumo](#)
21. Tsimihodimos V, Bairaktari E, Tzallas C, et al. The incidence of thyroid function abnormalities in patients attending an outpatient lipid clinic. *Thyroid.* 1999 Apr;9(4):365-8. [Resumo](#)
22. 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 May 16;285(19):2486-97. [Resumo](#)
23. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol.* 2016 Nov;32(11):1263-82. [Resumo](#)
24. Sathiyakumar V, Park J, Golozar A, et al. Fasting versus nonfasting and low-density lipoprotein cholesterol accuracy. *Circulation.* 2018 Jan 2;137(1):10-9. [Resumo](#)
25. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983 May;67(5):968-77. [Resumo](#)
26. Vermeer BJ, van Gent CM, Goslings B, et al. Xanthomatosis and other clinical findings in patients with elevated levels of very low density lipoproteins. *Br J Dermatol.* 1979 Jun;100(6):657-66. [Resumo](#)
27. Cooper GR, Myers GL, Smith SJ, et al. Blood lipid measurements. Variations and practical utility. *JAMA.* 1992 Mar 25;267(12):1652-60. [Resumo](#)
28. Folsom AR, Kuba K, Luepker RV, et al. Lipid concentrations in serum and EDTA-treated plasma from fasting and nonfasting normal persons, with particular regard to high-density lipoprotein cholesterol. *Clin Chem.* 1983 Mar;29(3):505-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Ryder RE, Hayes TM, Mulligan IP. How soon after myocardial infarction should plasma lipid values be assessed? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984 Dec 15;289(6459):1651-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JP, et al. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. *Arch Intern Med.* 1995 Jul 24;155(14):1490-5. [Resumo](#)
31. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016 Oct 14;37(39):2999-3058. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 - executive summary. *J Clin Lipidol.* 2014 Sep-Oct;8(5):473-88. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016 Aug 1;37(29):2315-81. [Texto completo](#) [Resumo](#)

34. US Preventive Services Task Force. Final recommendation statement: statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults - preventive medication. November 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
35. US Preventive Services Task Force. Final recommendation statement: lipid disorders in adults (cholesterol, dyslipidemia) - screening. December 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
36. Pignone MP, Phillips CJ, Lannon CM, et al; Agency for Healthcare Research and Quality. Screening for lipid disorders: systematic evidence review number 4. April 2001 [internet publication]. [Texto completo](#)
37. Centers for Disease Control and Prevention. National health and nutritional survey III (NHANES III) [internet publication]. [Texto completo](#)
38. National Institute of Health and Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. September 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
39. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. International Atherosclerosis Society. An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia. 2013 [internet publication]. [Texto completo](#)
41. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Chou R, Dana T, Blazina I, et al. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2016 Nov 15;316(19):2008-24. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. Lancet. 2015 Apr 11;385(9976):1397-405. [Resumo](#)
44. Huang J, Frohlich J, Ignaszewski AP. The impact of dietary changes and dietary supplements on lipid profile [in French]. Can J Cardiol. 2011 Jul-Aug;27(4):488-505. [Resumo](#)
45. Gupta AK, Savopoulos CG, Ahuja J, et al. Role of phytosterols in lipid-lowering: current perspectives. QJM. 2011 Apr;104(4):301-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Jenkins DJ, Jones PJ, Lamarche B, et al. Effect of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods given at 2 levels of intensity of dietary advice on serum lipids in hyperlipidemia: a randomized controlled trial. JAMA. 2011 Aug 24;306(8):831-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)

47. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al; American Heart Association Nutrition Committee. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1):82-96. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Butowski PF, Winder AF. Usual care dietary practice, achievement and implications for medication in the management of hypercholesterolemia: data from the UK Lipid Clinics Programme. *Eur Heart J*. 1998 Sep;19(9):1328-33. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Buckley DM. How effective are dietary interventions in lowering lipids in adults with dyslipidemia? *J Fam Pract*. 2007 Jan;56(1):46-8. [Resumo](#)
50. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *JAMA*. 2003 Jul 23;290(4):502-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, et al. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 1998 Jul 2;339(1):12-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Byington RP, Jukema JW, Salonen JT, et al. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy: pooled analysis of clinical events of the Pravastatin Atherosclerosis Intervention Program. *Circulation*. 1995 Nov 1;92(9):2419-25. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2021-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol*. 2003 Jul 15;92(2):152-60. [Resumo](#)
55. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010 Feb 27;375(9716):735-42. [Resumo](#)
56. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011 Jun 22;305(24):2556-64. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Apr 5;57(14):1535-45. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011 Jun 25;377(9784):2181-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Ford I, Murray H, McCowan C, et al. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy: 20-year follow-up of west of Scotland coronary prevention study. *Circulation*. 2016 Mar 15;133(11):1073-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)

60. Hague WE, Simes J, Kirby A, et al. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in patients with coronary heart disease: sixteen years of follow-up of the LIPID study. *Circulation*. 2016 May 10;133(19):1851-60. [Texto completo](#) [Resumo](#)
61. Reindl EK, Wright BM, Wargo KA. Alternate-day statin therapy for the treatment of hyperlipidemia. *Ann Pharmacother*. 2010 Sep;44(9):1459-70. [Resumo](#)
62. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2017 focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Oct 3;70(14):1785-822. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Ito MK, Santos RD. PCSK9 inhibition with monoclonal antibodies: modern management of hypercholesterolemia. *J Clin Pharmacol*. 2017 Jan;57(1):7-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015 Nov-Dec;9(6):758-69. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA*. 2012 Dec 19;308(23):2497-506. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 17;63(23):2541-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016 Apr 19;315(15):1580-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
68. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010 May 29;375(9729):1875-84. [Resumo](#)
69. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010 Aug 12;363(7):692-4. [Resumo](#)
70. Illingworth DR, Stein EA, Mitchel YB, et al. Comparative effects of lovastatin and niacin in primary hypercholesterolemia. A prospective trial. *Arch Intern Med*. 1994 Jul 25;154(14):1586-95. [Resumo](#)
71. AIM-HIGH Investigators; Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011 Dec 15;365(24):2255-67. [Texto completo](#) [Resumo](#)
72. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):203-12. [Texto completo](#) [Resumo](#)



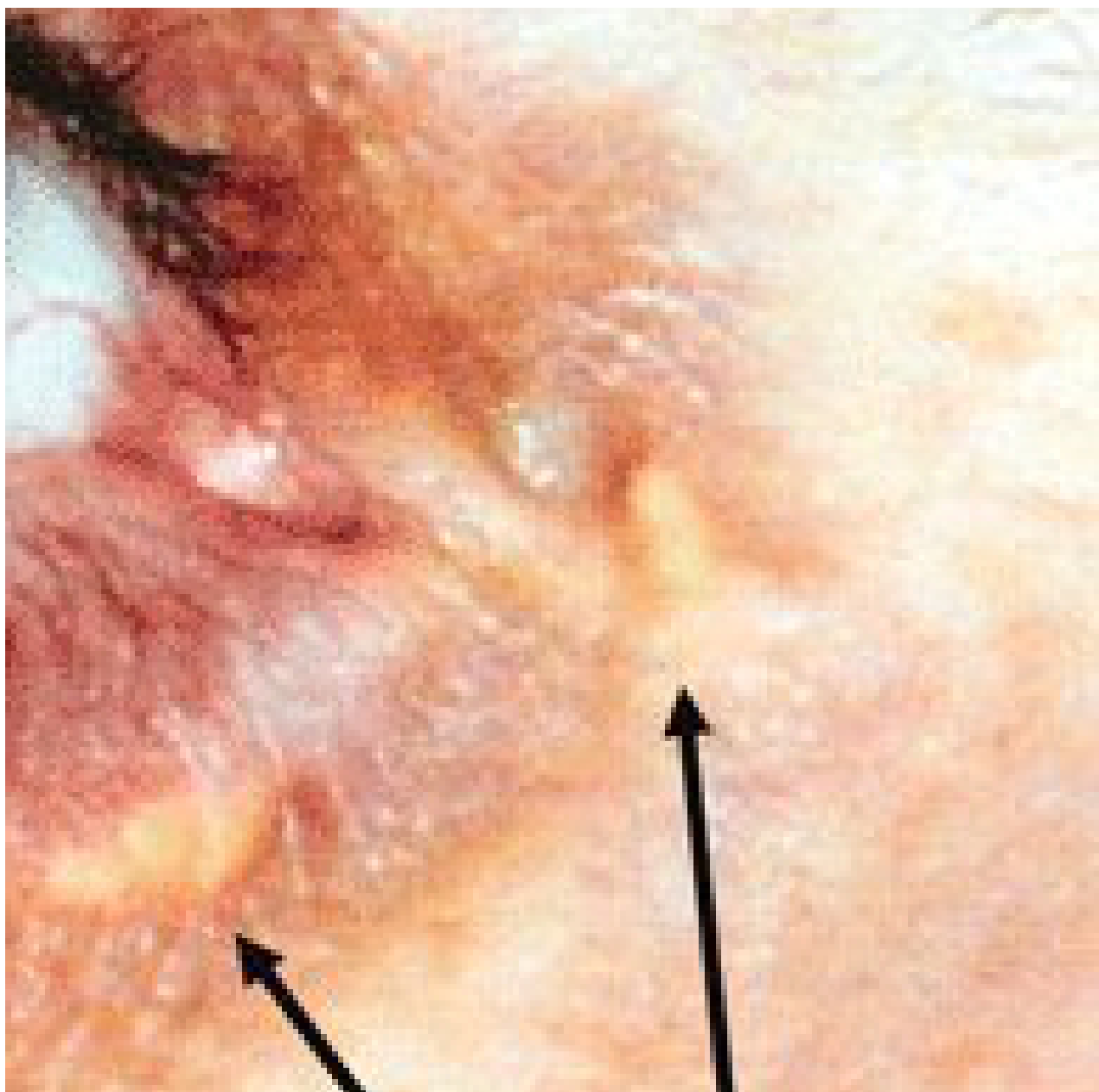
73. Insull W Jr, Toth P, Mullican W, et al. Effectiveness of colesevelam hydrochloride in decreasing LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia: a 24-week randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 2001 Oct;76(10):971-82. [Resumo](#)
74. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015 Jun 18;372(25):2387-97. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, et al. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation.* 2017 Dec 19;136(25):2440-50. [Resumo](#)
76. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2002 Nov 15;90(10):1092-7. [Resumo](#)
77. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Dec 18;40(12):2125-34. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, et al. Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab. *N Engl J Med.* 2017 Apr 20;376(16):1517-26. [Texto completo](#) [Resumo](#)
79. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, 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 Nov 14;36(43):2996-3003. [Texto completo](#) [Resumo](#)
80. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1713-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
81. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2017 Apr 20;376(16):1527-39. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet.* 2017 Oct 28;390(10106):1962-71. [Resumo](#)
83. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):633-43. [Texto completo](#) [Resumo](#)
84. Saurav A, Kaushik M, Mohiuddin SM. Fenofibric acid for hyperlipidemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2012 Apr;13(5):717-22. [Resumo](#)
85. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2013 Jan 5;381(9860):40-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
86. Blom DJ, Aversa MR, Meagher EA, et al. Long-term efficacy and safety of the microsomal triglyceride transfer protein inhibitor lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2017 Jul 18;136(3):332-5. [Resumo](#)



87. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010 Mar 20;375(9719):998-1006. [Resumo](#)
88. Packard CJ, Ford I, Robertson M, et al. Plasma lipoproteins and apolipoproteins as predictors of cardiovascular risk and treatment benefit in the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Circulation*. 2005 Nov 15;112(20):3058-65. [Texto completo](#) [Resumo](#)
89. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 3;62(22):2090-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
90. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007 Sep 27;357(13):1301-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
91. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med*. 2009 Nov 26;361(22):2113-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
92. Burton BK, Balwani M, Feillet F, et al. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med*. 2015 Sep 10;373(11):1010-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
93. Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, et al. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2017 Jul 20;377(3):296-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
94. Grundy SM, Cleeman JI, Mertz CN, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004 Jul 13;110(2):227-39. [Texto completo](#) [Resumo](#)
95. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Jul 1;128(1):E1-27. [Texto completo](#) [Resumo](#)
96. Smith EE, Abdullah AR, Amirfarzan H, et al. Serum lipid profile on admission for ischemic stroke: failure to meet National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP-ATPIII) guidelines. *Neurology*. 2007 Feb 27;68(9):660-5. [Resumo](#)
97. Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD002091. [Texto completo](#) [Resumo](#)
98. Kim JH, Kim IK, Seo KK, et al. Involvement of superoxide radical in the impaired endothelium-dependent relaxation of cavernous smooth muscle in hypercholesterolemic rabbits. *Urol Res*. 1997;25(5):341-6.
99. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, et al. Effects of intensive lifestyle changes on erectile dysfunction in men. *J Sex Med*. 2009 Jan;6(1):243-50. [Resumo](#)

100. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. February 2012 [internet publication]. [Texto completo](#)
101. Smith CC, Bernstein LI, Davis RB, et al. Screening for statin-related toxicity: the yield of transaminase and creatine kinase measurements in a primary care setting. Arch Intern Med. 2003 Mar 24;163(6):688-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Imagens



**Figura 1:** Depósitos de lipídio extravasculares (xantelasma) (setas) em paciente tratado com margarina enriquecida com esteróis vegetais

Vergès B, Athias A, Petit JM, et al. Extravascular lipid deposit (xanthelasma) induced by a plant sterol-enriched margarine. *BMJ Case Reports*. 2009; doi:10.1136/bcr.10.2008.1108



*Figura 2: Xantomas do tendão de Aquiles*

*Center for Preventive Cardiology, University of Maryland Medical Center*



*Figura 3: Xantomas sobre as articulações metacarpofalângicas*

*Center for Preventive Cardiology, University of Maryland Medical Center*

## Risco de morbidade de doença cardiovascular (DCV) aos 80 anos

Fator de risco	Homens, %	Mulheres, %
Nenhum	5	8
≥1 menor	25	10
≥1 moderado	38	22
1 maior	45	25
≥2 maior	60	45

DCV, doença cardiovascular.

Figura 4: Risco de morbidade de doença cardiovascular (DCV) aos 80 anos

Expert Panel on Dyslipidemia. An international atherosclerosis society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia: executive summary. *Atherosclerosis*. 2014;232:410-413; usada com permissão

## Algoritmo de risco Lloyd-Jones/Framingham

Fator de risco	Menor	Moderado	Maior
Colesterol, mg/dL	180–199	200–239	≥240
Pressão arterial sistólica, mmHg	120–139	140–159	≥160
Tabagismo (cigarros)	0	0	+++
Diabetes	0	0	+++

Figura 5: Algoritmo de risco Lloyd-Jones/Framingham

Expert Panel on Dyslipidemia. An international atherosclerosis society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia: executive summary. *Atherosclerosis*. 2014;232:410-413; usada com permissão

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Apr 26, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK



## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Raul D. Santos, MD, PhD, MSc**

---

Associate Professor of Medicine

Director Lipid Clinic Heart Institute (InCor), University of Sao Paulo Medical School Hospital, Scientific Advisor, Hospital Israelita Albert Einstein, Sao Paulo, Brazil

DIVULGAÇÕES: RDS has received honoraria for consulting, speaker activities and research from Astra Zeneca, Amgen, Akcea, Biolab, Esperion, Kowa, Pfizer, Merck, Novo-Nordisk, and Sanofi/Regeneron.

#### **Seth S. Martin, MD, MHS**

---

Assistant Professor of Medicine/Cardiology

Associate Director, Lipid Clinic, Ciccarone Center for the Prevention of Heart Disease, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD

DIVULGAÇÕES: SSM has received honoraria from the American College of Cardiology for educational activities. SSM is listed as a co-inventor on a pending patent filed by Johns Hopkins University for a novel method of LDL-cholesterol estimation. SSM received a charitable gift for the VLDL big data project from the Trone Foundation. SSM has received research support from the PJ Schafer Cardiovascular Research Fund, American Heart Association, Aetna Foundation, Google, and Apple. SSM has acted as a consultant for Abbott Nutrition, Pressed Juicery, Quest Diagnostics, Sanofi/Regeneron, Amgen, and the Pew Institute.

### // Reconhecimentos:

Dr Raul D. Santos and Dr Seth S. Martin would like to gratefully acknowledge Dr Martin Engelhardt and Dr Michael Miller, the previous contributors to this topic. ME declares that he has no competing interests. MM has received research grant support and honoraria for lectures from AstraZeneca, Merck-Schering Plough, and Pfizer. MM has received consulting fees from Pfizer, Merck-Schering Plough, and Roche.

### // Colegas revisores:

#### **Mahi Lakshmi Ashwath, MD**

---

Assistant Professor of Medicine

Noninvasive Cardiology, MetroHealth Campus, Case Western Reserve University, Cleveland, OH

DIVULGAÇÕES: MLA declares that he has no competing interests.

#### **Deepak Bhatnagar, TD MBBS PhD FRCP FRCPI FRCPath**

---

Consultant/Senior Lecturer in Diabetes & Metabolism

The Royal Oldham Hospital & University of Manchester Cardiovascular Research Group Diabetes Centre, Royal Oldham Hospital, Oldham, UK

DIVULGAÇÕES: DB declares that he has no competing interests.