

Manual de
Recomendações sobre
Dislipidemia Mista
um olhar além do LDL



Manual de

Recomendações sobre Dislipidemia Mista

um olhar além do LDL

Realização: Editora Conectfarma® Publicações Científicas Ltda.

Título: Manual de recomendações sobre Dislipidemia Mista - um olhar além do LDL

© 2026 Abbott. Todos os direitos reservados.

Publicado por Conectfarma® Publicações Científicas Ltda. Rua Princesa Isabel, 94, Cj. 14, Brooklin Paulista 04601-000 | São Paulo/SP | Fone: 11 3552-2500 | LB 15020/26.

Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, armazenada em um sistema de recuperação ou transmitida sob qualquer forma ou por qualquer meio, seja eletrônico, mecânico, fotocópia, gravação ou outro, sem a prévia autorização por escrito da Abbott.

Autores

Prof. Dr. Francisco Antonio Helfenstein Fonseca	Dra. Marjorie Hayashida Mizuta
Profa. Dra. Flávia Coimbra Pontes Maia	Dr. Rodrigo de Oliveira Moreira
Prof. Dr. Joaquim Custódio da Silva Júnior	Prof. Dr. Humberto Batista Ferreira
Prof. Dr. Márcio Weissheimer Lauria	Prof. Dr. Marcelo Chiara Bertolami
Prof. Dr. Raul Dias dos Santos Filho	Dra. Viviane Zorzaneli Rocha Giraldez
Coordenação médica	Dr. Ruy Lyra da Silva Filho
Coordenação editorial	Vivian Seixas Maia
Projeto gráfico	Macau Marketing
Revisão de textos	Luiza Cordiviola

As opiniões emitidas nesta publicação são de inteira responsabilidade dos autores e não refletem, necessariamente, a opinião da Conectfarma® Publicações Científicas Ltda. nem da Abbott.

O texto e os conceitos científicos aqui desenvolvidos são inteiramente produto de um exercício acadêmico da Sociedade Brasileira de Diabetes. A Abbott colaborou patrocinando o desenvolvimento desta atividade, sem qualquer interferência nas discussões ou no resultado final.

www.conectfarma.net | contato@conectfarma.net

Cód.: BR-26-0031 | Fevereiro/2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)
SILVA FILHO, RUY LIRA DA (Autoria)

Manual de recomendações sobre Dislipidemia Mista - um olhar além do LDL / Autoria: Dr. Ruy Lyra da Silva Filho
1ª ed. - São Paulo, SP: Editora Conectfarma, 2026. - (Projeto sobre Dislipidemia - Abbott Laboratórios do Brasil Ltda)

100 p.; 18x23 cm.

ISBN 978-65-85971-86-7

1. Saúde. 2. Dislipidemia. 3. Cardiologia.

CDD 610

CDD 616

Índice

Prefácio	07
Dr. Ruy Lyra da Silva Filho	
Capítulo 1	08
Introdução à dislipidemia	
Prof. Dr. Francisco Antonio Helfenstein Fonseca	
Capítulo 2	18
Dislipidemia: epidemiologia e fatores de risco	
Profa. Dra. Flávia Coimbra Pontes Maia	
Capítulo 3	26
Aterosclerose: mecanismos e progressão	
Prof. Dr. Joaquim Custódio da Silva Júnior	
Capítulo 4	36
Diabetes mellitus e dislipidemias	
Prof. Dr. Márcio Weissheimer Lauria	
Capítulo 5	42
Estratificação do risco cardiovascular	
Prof. Dr. Raul Dias dos Santos Filho e Dra. Marjorie Hayashida Mizuta	
Capítulo 6	54
O papel das estatinas no tratamento da dislipidemia aterogênica	
Dr. Rodrigo de Oliveira Moreira e Prof. Dr. Humberto Batista Ferreira	
Capítulo 7	64
Fibratos: evidências e indicações	
Prof. Dr. Marcelo Chiara Bertolami	
Capítulo 8	72
Terapias avançadas e futuras	
Dra. Viviane Zorzanelli Rocha Giraldez	
Considerações finais	81
Referências	82

PREFÁCIO

A dislipidemia é uma condição com prevalência crescente em todo o mundo, especialmente devido ao elevado índice de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e obesidade, constituindo o principal fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose, com consequente aumento de doenças cardiovasculares (CVs). Sua etiologia multifatorial engloba tanto causas primárias (de base genética) quanto secundárias (relacionadas a estilo de vida, comorbidades e uso de medicamentos).

O entendimento sobre as complexas interações entre metabolismo, genética, aterosclerose e doenças CVs é primordial para um melhor manejo dessa condição.

A íntima relação entre esses fatores reforça a necessidade de uma abordagem integrada e individualizada, que considere o controle dos lípidos para reduzir o risco de complicações macro e microvasculares.

O manual de recomendações a seguir oferece um panorama destinado a todos os profissionais envolvidos no cuidado de pacientes com distúrbios metabólicos. Escrito por renomados especialistas da cardiologia e endocrinologia, o material reúne as principais atualizações sobre fisiopatologia, genética, diagnóstico e tratamento das dislipidemias, abordando avanços terapêuticos sobre cenários clínicos significativamente desafiadores, visando auxiliar o manejo da dislipidemia e a tomada de decisões em diferentes cenários da prática clínica.

Boa leitura,

Dr. Ruy Lyra da Silva Filho.

Capítulo 1

Introdução à dislipidemia



Prof. Dr. Francisco Antonio Helfenstein Fonseca CRM/SP 28.613 | RQE 104.920

Doutor em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Pós-doutorado realizado na *Icahn School of Medicine at Mount Sinai – New York University (NYU)*. Professor adjunto livre-docente da disciplina de Cardiologia na EPM-Unifesp.

As dislipidemias podem ser classificadas como primárias ou secundárias, ou, ainda, com base nos valores basais de seus componentes (colesterol de lipoproteína de baixa densidade [LDL-c, do inglês *low-density lipoprotein cholesterol*], colesterol de lipoproteína de alta densidade [HDL-c, do inglês *high-density lipoprotein cholesterol*] e triglicérides [TG]). Algumas formas genéticas têm grande relevância clínica, como a hipercolesterolemia familiar (HF) ou a síndrome de quilomicronemia familiar (SQF), bem como a determinada por níveis elevados de lipoproteína(a) (Lp[a]). O Quadro 1 mostra a classificação com base nos níveis lipídicos dos principais componentes, e o Quadro 2 aborda as principais causas secundárias de dislipidemias por estilo de vida inadequado ou doenças associadas. Já o Quadro 3 mostra dislipidemias secundárias a medicamentos.

Quadro 1. Classificação das dislipidemias

Parâmetro lipídico	Valor em mg/dL
Hipercolesterolemia isolada	LDL-c \geq 160
Hipertrigliceridemia isolada	TG \geq 150 (em jejum) TG \geq 175 (sem jejum)
Dislipidemia mista	LDL-c \geq 160 e TG \geq 150 (em jejum) ou \geq 175 (sem jejum), ou não-HDL-c \geq 190 (se TG > 400)
HDL-c baixo	Homens < 40 ou mulheres < 50 isolado, ou associado com aumento de colesterol, ou de TG

LDL-c: colesterol de lipoproteína de baixa densidade, do inglês *low-density lipoprotein cholesterol*; **TG:** triglicérides; **HDL-c:** colesterol de lipoproteína de alta densidade, do inglês *high-density lipoprotein cholesterol*.

Adaptado de: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001.¹

Quadro 2. Principais causas secundárias de dislipidemias

	Colesterol total	HDL-c	TG
Doença renal crônica	↑	↓	↑
Síndrome nefrótica	↑	-	-
Diabetes	↔	↓	↑
Hipotireoidismo	↑↑	-	↑
Obesidade	↑	↓	↑↑
Tabagismo	-	↓	-
Alcoolismo	-	↑	↑
Sedentarismo	↑	↓	↑

Adaptado de: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001; Suh SH, et al., 2023.^{1,2}

Quadro 3. Dislipidemias secundárias a medicamentos

	Colesterol total	HDL-c	TG
Diuréticos	-	↓	↑
Betabloqueadores	-	↓	↑
Anticoncepcionais	↑	-	↑
Corticoesteroides	↑	-	↑
Anabolizantes	↑	↓	-
Inibidores de protease	↑	-	↑↑↑
Isotretinoína	↑	↑	↑
Ciclosporina	↑	↓	↑↑
Estrógenos	↔	↔ ↓	↔ ↑
Progestágenos	↔	↔ ↓	↔ ↑
Tibolona	-	↓↓	-

Legenda (Quadros 2 e 3) – **HDL-c**: colesterol de lipoproteína de alta densidade, do inglês *high-density lipoprotein cholesterol*; **TG**: triglicérides.

Adaptado de: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001.¹

Hipercolesterolemia primária isolada ou mista

Os hábitos da sociedade moderna, principalmente decorrentes da **falta de atividade física e da dieta inadequada**, contribuem para que os níveis médios populacionais de colesterol sejam muito mais elevados do que os observados em populações com baixa incidência de aterosclerose e suas complicações.^{3,4} Além disso, os níveis elevados de LDL-c podem ter origem genética, com base em vários polimorfismos (hipercolesterolemia poligênica) ou em doenças monogênicas decorrentes de polimorfismos relacionados com a HF, como os do receptor de LDL (LDLR, do inglês *low-density lipoprotein receptor*), da apolipoproteína B (apoB), da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) ou da proteína adaptadora do receptor de LDL tipo 1 (LDLRAP1, do inglês *low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1*).

Hipercolesterolemia familiar

Estima-se que essa dislipidemia, na forma heterozigótica, incida em 1:200 a 1:500 indivíduos em todo o mundo, o que equivale a uma população entre 13,7 e 34,3 milhões de indivíduos afetados globalmente.⁵ Essa doença de base genética se caracteriza por:

- Elevação dos níveis de LDL-c durante toda a vida.
- Presença de sinais clínicos característicos, como xantomas tendíneos e risco aumentado de doença arterial coronariana (DAC) prematura.
- Modo de herança mais comum ser autossômico semidominante.
- Aterosclerose prematura no paciente ou em seus parentes de primeiro grau.

Os critérios diagnósticos utilizados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) são os do *Dutch Lipid Clinic Network*, apresentados no Quadro 4 e separados em cinco grupos.⁵

Quadro 4. Critérios diagnósticos para HF

Grupo 1 – Histórico familiar	Pontos
Parente de primeiro grau com DCVA prematura	1
Parente de primeiro grau com LDL-c > percentil 95 por idade e gênero	1
Parente de primeiro grau com xantoma de tendão e/ou arco corneal	2
Filho com < 18 anos com LDL-c > percentil 95	2
Grupo 2 – Histórico clínico	
Paciente com DCVA prematura	2
Paciente com doença vascular cerebral ou vascular periférica	1
Grupo 3 – Exame físico	
Xantoma de tendão	6
Arco corneal antes dos 45 anos de idade	4
Grupo 4 – Resultados bioquímicos para LDL-c	
> 325 mg/dL	8
251 – 325 mg/dL	5
191 – 250 mg/dL	3
155 – 190 mg/dL	1
Grupo 5 – Teste genético	
Mutação causal nos genes LDLR, apoB, PCSK9	8

HF: hipercolesterolemia familiar; **DCVA:** doença cardiovascular aterosclerótica; **LDL-c:** colesterol de lipoproteína de baixa densidade, do inglês *low-density lipoprotein cholesterol*; **LDLR:** receptor de lipoproteína de baixa densidade, do inglês *low-density lipoprotein receptor*; **apoB:** apolipoproteína B; **PCSK9:** pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9.

Adaptado de: Nordestgaard BG, *et al.*, 2013.⁵

HF definitiva, com pontos totais > 8		
Provável: 6 – 8	Possível: 3 – 5	Improvável < 3

A forma homozigótica da HF ocorre muito mais raramente e decorre de genes mutantes presentes em ambos os pais. Os critérios diagnósticos incluem:

- Confirmação genética de dois alelos mutantes nos genes LDLR, apoB, PCSK9 ou LDLRAP1.
- LDL-c sem tratamento > 500 mg/dL ou sob tratamento > 300 mg/dL, além de pelo menos um dos critérios: xantoma cutâneo ou tendinoso antes dos dez anos de idade, ou critérios diagnósticos de HF em ambos os pais.
- Aterosclerose prematura, geralmente já presente no início da adolescência.
- Estenose aórtica valvar ou supravalvar.

Hipercolesterolemia remanescente, ou disbetalipoproteinemia

Essa dislipidemia, de base genética monogênica, é a **segunda forma mais frequente de dislipidemia** e se caracteriza por um **excesso de lipoproteínas remanescentes, o que decorre de polimorfismo do gene da apoE – sendo E2/E2 o genótipo em 85% a 90% dos casos –, o qual pode estar associado a outros polimorfismos.**⁶ A incidência da disbetalipoproteinemia é estimada entre 1:1.000 a 1:2.500 dos indivíduos e está associada a doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) prematura.⁷ **O fenótipo lipídico geralmente é caracterizado por dislipidemia mista, podendo ser acompanhado de xantomas, geralmente tuberosos ou tuberoeruptivos, sendo o xantoma alaranjado palmar considerado patognomônico dessa dislipidemia.**⁷

A hipercolesterolemia remanescente pode ser associada à elevação expressiva de TG e ao risco de pancreatite.⁷ Alguns pacientes somente desenvolvem a forma mais típica da dislipidemia em presença de fatores ambientais, como obesidade ou sedentarismo. Além da doença coronariana, pacientes com disbetalipoproteinemia e genótipo E2/E2 confirmado têm risco elevado de desenvolver doença vascular periférica (DVP).⁸ As lipoproteínas ricas em TG contêm considerável quantidade de colesterol e podem fornecê-lo para formação de placas ateromatosas; na hiperlipidemia remanescente, elas também têm taxa muito menor de captação pelos receptores relacionados à lipoproteína pelo fígado.⁸

Além disso, **elas podem interagir com outras lipoproteínas, como LDL ou HDL, e, após troca de conteúdos de colesterol e TG, essas lipoproteínas são dilapidadas no fígado pela lipase hepática (LH), levando de volta à circulação formas pequenas e densas de LDL (LDLpd), que são mais aterogênicas.**^{9,10}

Aumento de Lp(a)

A Lp(a) é uma lipoproteína similar à LDL, com uma proteína adicional (a) ligada à apoB100, que determina maior aterogenicidade e atividade pró-inflamatória, agravando o risco de aterosclerose e suas complicações.¹¹ **Aumentos nos níveis de Lp(a) têm sido associados a maior incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi), calcificação da valva aórtica e insuficiência cardíaca.**¹²⁻¹⁴

A Lp(a) tem síntese independente da LDL, sendo a apoA sintetizada no fígado e a seguir ligada à apoB100,¹⁵ e não tem papel fisiológico conhecido. O aumento no risco de tromboembolismo venoso (TEV) parece discreto, mas alguns estudos sugerem efeitos pró-trombóticos da Lp(a) por uma variedade de mecanismos.¹⁶⁻¹⁸

Os níveis da Lp(a) são determinados fortemente pela genética e variam bastante entre grupos étnicos, sendo mínimas as variações por sexo ou idade.¹⁵

Tem sido recomendada a mensuração dos níveis de Lp(a) ao menos uma vez na vida, ou, ainda, na presença de história pessoal ou familiar de doença coronária prematura, estenose em valva aórtica calcificada, pacientes com HF, parentes de primeiro grau com aumento da Lp(a) ou indivíduos em risco intermediário de DCVA.¹¹

Embora estatinas e ezetimiba não reduzam os níveis de Lp(a), devem ser prescritas para reduzir o risco CV.¹⁹ Ademais, inibidores da PCSK9, além de reduzirem os níveis de LDL-c, diminuem parcialmente os níveis de Lp(a), e novas terapias mais específicas estão em desenvolvimento nesse sentido.¹¹ **Como os níveis séricos são fortemente determinados por herança genética, mudanças no estilo de vida, como dieta saudável, não modificam os níveis de Lp(a).**²⁰

Quanto à sua dosagem, recomendações mais recentes sugerem que a medida em nmol/L reflete melhor o número de partículas de Lp(a) e o risco CV, sendo feita a interconversão de mg/dL para nmol/L.²¹

Hipertrigliceridemias

Os TG são a principal forma de armazenamento e transporte de ácidos graxos em nosso organismo, e o fígado é o órgão central de tal metabolismo.²² Ele realiza a síntese de ácidos graxos e a captação desses ácidos da corrente circulatória, oxidando-os ou liberando-os sob a forma de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL, do inglês *very low-density lipoprotein*).²²

O excesso de ofertas de TG na dieta acaba levando a maior armazenamento e à condição de disfunção metabólica associada a doença hepática gordurosa (MASLD, do inglês *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*). Além disso, o excesso de TG circulantes está associado à ocorrência de pancreatites e, nas formas graves, a hepatoesplenomegalia, xantomas eruptivos, lipemia *retinalis*, hipertensão portal e plaquetopenia.²³

Uma forma muito grave de hipertrigliceridemia é a síndrome da quilomicronemia familiar (SQF), doença monogênica rara – com prevalência estimada em um a dois casos por milhão de pessoas – que **se caracteriza por quilomícrons circulantes mesmo após 12–14 horas de jejum**. A SQF pode ocorrer por polimorfismos associados ao gene da lipase lipoproteica, bem como aos genes da glicosilfosfatidilinositol 1 ancorada à lipoproteína de alta densidade (GPIHBP1, do inglês *glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein binding protein 1*), apoA5, apoC2 ou ao fator 1 de maturação da lipase (LMF1, do inglês *lipase maturation factor 1*). Outra característica é a baixa resposta aos tratamentos convencionais, como uso de fibratos, e até agravamento com ácidos graxos ômega 3.²⁴ Mais recentemente, tratamentos específicos para formas graves de hipertrigliceridemia estão sendo disponibilizados.²⁵

Felizmente, as formas mais comuns de hipertrigliceridemia respondem a mudanças de estilo de vida ou são controladas por estatinas de meia-vida longa, de forma isolada ou combinada a outros hipolipemiantes. Entretanto, os portadores de SQF têm a qualidade de vida muito comprometida pela necessidade da restrição muito importante em gorduras, carboidratos simples e álcool, dificultando o convívio social.

Fitosterolemia

A fitosterolemia é uma doença de base genética por defeito em homozigose dos genes *ATP Binding Cassette G5* ou *G8* (*ABCG5* ou *ABCG8*).²⁶ Trata-se de uma condição rara, na qual **a absorção de fitosteróis no enterócito não é prontamente devolvida à luz intestinal por defeito nos transportadores *ABCG5* ou *ABCG8*, determinando aumento nos seus níveis séricos e se associando a aterosclerose prematura e xantomas.** Como frequentemente coexiste aumento nos níveis de colesterol, a doença acaba sendo **subdiagnosticada e tratada como HF.** Além de xantomas, aterosclerose e hipercolesterolemia, a fitosterolemia também pode ser associada a anemia e plaquetopenia. **O tratamento é baseado na ezetimiba, que reduz a absorção de esteróis, tanto de colesterol livre quanto de fitosteróis, além de restrição parcial de vegetais.**²⁷

Hipo ou hiperalfalipoproteinemia

Níveis baixos de HDL-c se associam a aumento do risco CV. Entretanto, algumas terapias para aumento do HDL-c não reduziram o risco CV esperado, e hoje essa lipoproteína não dispõe de alvos de tratamento.¹ Entretanto, além do transporte reverso do colesterol, essa lipoproteína tem múltiplas funções, como efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, benefícios na função endotelial e, desta forma, a funcionalidade das HDL e não apenas seu conteúdo em colesterol, parece relevante.²⁸

A hiperalfalipoproteinemia é definida por aumento do HDL-c acima do percentil 90 da população e pode estar associada a excesso de álcool e doenças hepáticas, e também a polimorfismos genéticos. Esses polimorfismos abrangem os genes da proteína de transferência do éster de colesterol (*CETP*, do inglês *cholesteryl ester transfer protein*), da *LH*, da *apoC3*, do receptor *scavenger* tipo *B1* (*SR-B1*, do inglês *scavenger receptor B type 1*), da lipase endotelial (*LE*) ou ainda de origem poligenica.²⁹ Diferentemente dos níveis baixos de HDL-c, que se associam a maior risco CV, vários estudos observacionais e ensaios clínicos não mostraram redução do risco CV em pacientes com hiperalfalipoproteinemia.²⁹

Correlação com outras doenças CVs

As dislipidemias têm forte associação com aterosclerose ou doenças metabólicas graves. O perfil lipídico tradicional pode trazer indícios de formas genéticas graves de dislipidemias, especialmente se associado a sinais clínicos de dislipidemias, como xantomas, arco corneal, manifestações da aterosclerose, história de dor abdominal ou pancreatites recorrentes. A história familiar e a consanguinidade dos pais devem levar à suspeita de doença genética. Além disso, o rastreamento familiar é fundamental em muitas situações. A falta de resposta a um medicamento pode sugerir outras doenças de base genética, como SQF ou sitosterolemia.

Um estilo de vida saudável, com dieta e exercícios, pode ser insuficiente para o tratamento de formas genéticas mais graves de dislipidemia ou para pacientes sob risco CV alto ou muito alto.

As doenças CVs figuram entre as principais causas do aumento das taxas de morbidade e mortalidade em países desenvolvidos e em desenvolvimento. A dislipidemia, caracterizada pelo desequilíbrio nos níveis de colesterol sanguíneo, destaca-se como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose e, conseqüentemente, de distúrbios CVs.³⁰

Capítulo 2

Dislipidemia: epidemiologia e fatores de risco



Profa. Dra. Flávia Coimbra Pontes Maia

CRM/MG 31.822 | RQE 9.089

Endocrinologista titulada pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Mestre em Educação em Diabetes pelo Instituto de Ensino e Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte. Doutoranda do Departamento de Lípidos do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Assistente efetiva da Clínica de Endocrinologia e Metabologia da Santa Casa de Belo Horizonte. Membro do Departamento de Diabetes Tipo 2 e Pré-Diabetes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (2024–2025). Diretora da SBEM (2025–2026). Professora da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG).

O manejo e a prevenção da aterosclerose dependem não apenas do controle dos níveis lipídicos, mas também da abordagem de outros fatores de risco relevantes. Embora a dislipidemia seja um importante fator contribuinte, condições como hipertensão arterial, tabagismo, diabetes, obesidade e histórico familiar desempenham um papel crucial no desenvolvimento da aterosclerose e devem ser considerados de forma integrada no tratamento.³⁰

Epidemiologia da dislipidemia

A dislipidemia figura como um relevante problema de saúde pública em escala mundial. O *Non-communicable Diseases Risk Factor Collaboration* (NCD-RisC), consórcio internacional de pesquisadores em saúde, publicou o maior levantamento epidemiológico sobre a distribuição global dos níveis de colesterol,³¹ que contemplou dados de 102,6 milhões de indivíduos com idade superior a 18 anos, provenientes de 200 países, no período de 1980 a 2018. Em 1980, os maiores níveis médios de colesterol não-lipoproteína de alta densidade (HDL, do inglês *high density lipoprotein*) foram observados em países europeus ocidentais de alta renda (Malta, Finlândia, Andorra, Suíça, Noruega, Bélgica), além de Israel e Singapura, com médias de 181,7 mg/dL em homens e 174 mg/dL em mulheres. **Esses valores permaneceram relativamente constantes ao longo das últimas quatro décadas.**³²

Nos Estados Unidos, dados de 2017 a 2020 da *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), publicados pela Associação Americana do Coração (AHA, do inglês *American Heart Association*),³³ demonstraram média de colesterol total de 187,2 mg/dL entre adultos com idade ≥ 20 anos. Dentre essa população, 34,7% apresentavam níveis ≥ 200 mg/dL e 10% ≥ 240 mg/dL, com prevalência superior no sexo feminino (36,2% vs. 32,8%). Além disso, 25,5% apresentaram colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c, do inglês *low-density lipoprotein cholesterol*) ≥ 130 mg/dL, 19,9% apresentaram triglicérides (TG) ≥ 150 mg/dL e 16,9% apresentaram colesterol de HDL (HDL-c, do inglês *high-density lipoprotein cholesterol*) $<$ que 40 mg/dL.

No Brasil, o primeiro grande levantamento populacional foi conduzido por Lotufo e cols.,³⁴ utilizando **dados da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013**, com base em 60.202 participantes. Mais da metade dos indivíduos havia realizado exames laboratoriais de colesterol no ano anterior, e 12,5% relataram diagnóstico autorreferido de hipercolesterolemia (9,7% dos homens e 15,1% das mulheres).

A prevalência aumentava com a idade, estabilizando entre 60 e 74 anos e diminuindo após os 75 anos. A mediana de idade ao diagnóstico foi entre a quinta e sexta décadas de vida (Gráfico 1).

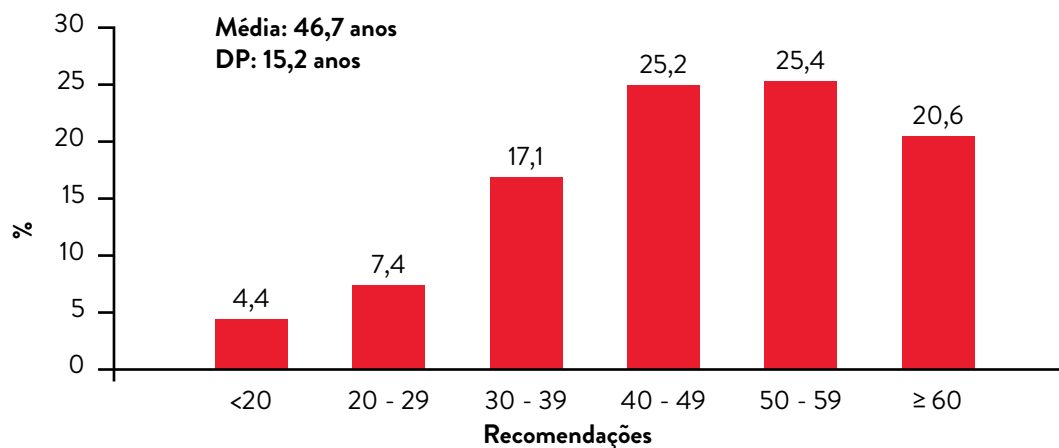


Gráfico 1. Idade ao receber o primeiro diagnóstico de hipercolesterolemia.

DP: desvio padrão.

Adaptado de: Lotufo PA, et al., 2017.³⁴

Na edição atualizada de **2019** da mesma pesquisa,³⁵ 88.531 adultos foram avaliados. A prevalência autorreferida de hipercolesterolemia **aumentou para 14,6%, com idade média ao diagnóstico de 45,9 anos.** Os dados evidenciaram **maior prevalência no sexo feminino (17,6% vs. 11,1%), entre idosos (> 60 anos: 27,2%) e residentes da região Sudeste (15,8%).** Dentre os fatores associados à maior prevalência estão³⁵ (Figura 1):

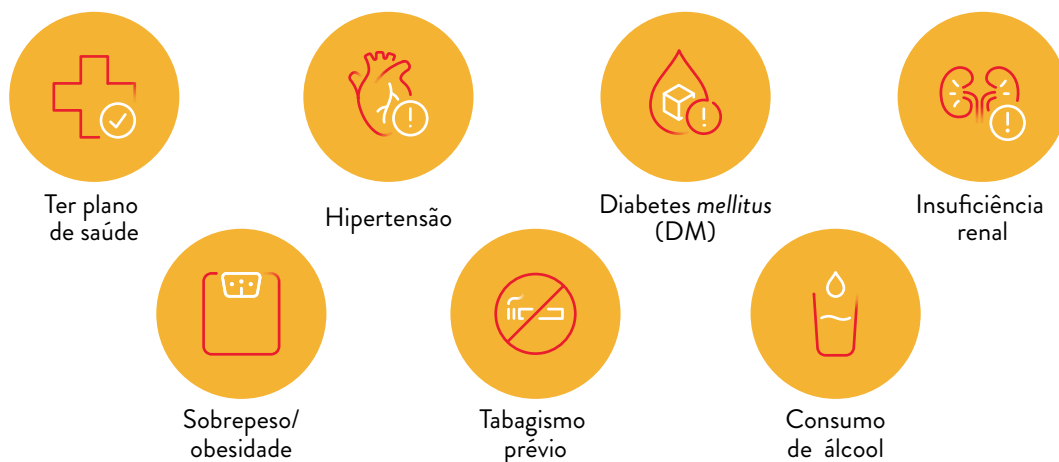


Figura 1. Fatores associados à maior prevalência de hipercolesterolemia.

Adaptada de: de Sá ACMGN, et al., 2022.³⁵

Indivíduos autodeclarados negros apresentaram menor probabilidade de diagnóstico de dislipidemia.

As variações observadas entre os dados de 2013³⁴ e 2019³⁵ **podem decorrer de maior acesso a serviços de saúde, que acarreta, conseqüentemente, maior taxa de diagnóstico, além do aumento da prevalência de obesidade e do consumo de alimentos ultraprocessados no período.**

○ Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto-Brasil (ELSA-Brasil)³⁶ incluiu 15.105 servidores públicos de seis capitais brasileiras, com idade entre 35 e 74 anos. **As prevalências de dislipidemia foram elevadas: 57,6% nas mulheres e 58,8% nos homens. Dentre eles, 13,6% das mulheres e 14,1% dos homens faziam uso de fármacos hipolipemiantes.**

A discrepância entre a prevalência autorreferida de dislipidemia³⁵ e os dados laboratoriais do ELSA-Brasil³⁶ evidenciam provável subnotificação, que pode ter repercussões significativas em políticas públicas de saúde, especialmente considerando que as doenças cardiovasculares (CVs) são a principal causa de mortalidade no Brasil.³⁷

Uma revisão semi-sistemática conduzida no país analisou os desafios enfrentados por indivíduos com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia, por meio de 16 estudos, e encontrou prevalência de dislipidemia de 40,8%.³⁸ ○ Gráfico 2 mostra que a **taxa de conscientização foi de 58,1%, sendo que apenas 30% dos pacientes estavam em tratamento. Desses, somente 29,8% atingiram as metas terapêuticas propostas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC).**³⁸

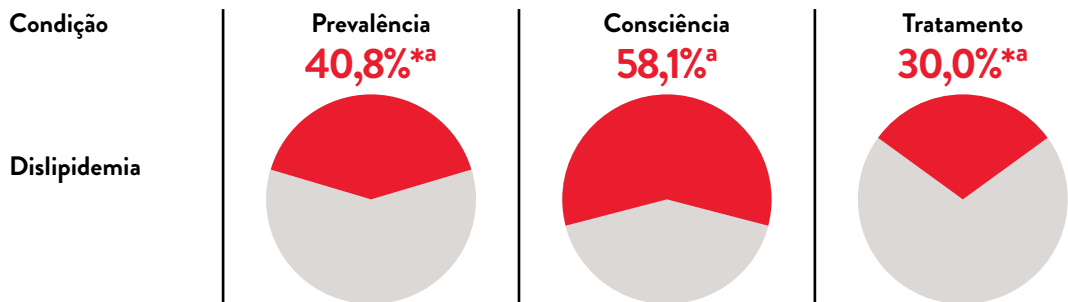


Gráfico 2. Revisão semi-sistemática sobre a dislipidemia no Brasil.

*Média ponderada.

^apublicação revisada por pares.

Adaptado de: Faria-Neto JR, *et al.*, 2022.³⁸

Relação entre dislipidemia aterogênica e aterosclerose

A dislipidemia aterogênica (DA) é caracterizada por níveis elevados de TG, associados a níveis baixos de HDL-c e partículas de LDL-c pequenas e densas, mais aterogênicas. A hipertrigliceridemia tem etiologia complexa e multifatorial, que envolve:³⁹

- Genética.
- Descontrole metabólico e similares.
- Dieta.
- Etilismo.
- Medicamentos.
- Composição corporal.

A obesidade, crescente nos dias atuais, tem um papel fundamental na gênese desse tipo de dislipidemia. A resistência insulínica (RI) associada à obesidade, síndrome metabólica (SM) e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é o fator predisponente para o desenvolvimento da DA. O aumento da adiposidade visceral causa crescimento da produção hepática de lipoproteínas ricas em apolipoproteína B (apoB), como a lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL, do inglês *very low density lipoprotein*) e a RI, por redução da lipólise dos TG, leva à hipertrigliceridemia.³⁹

Estudos de genética humana e resultados de estudos clínicos e epidemiológicos forneceram dados importantes para ratificar a forte associação entre lipoproteínas ricas em TG e seus remanescentes e risco aumentado de infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) e estenose aórtica (Gráfico 3). Dados desses estudos também indicam que essas partículas contribuem de maneira significativa para o risco CV residual nos pacientes com terapia otimizada para o LDL-c.⁴⁰

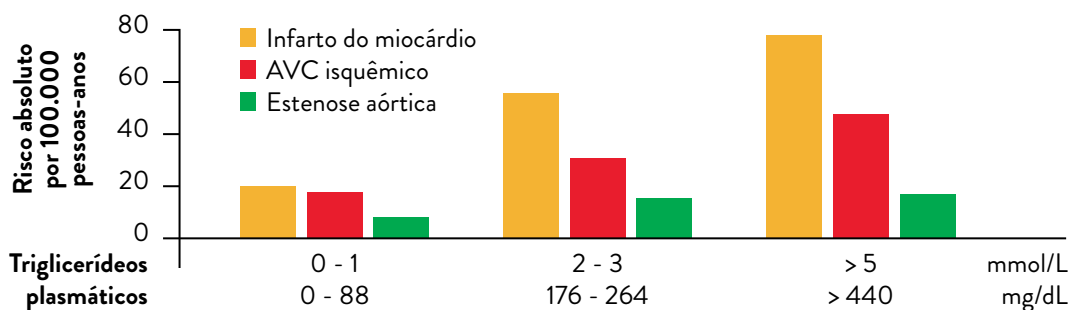


Gráfico 3. Riscos CVs associados a lipoproteínas ricas em TG.

CVs: cardiovasculares; **AVC:** acidente vascular cerebral; **TG:** triglicérides.

Adaptado de: Ginsberg HN, et al., 2021.⁴⁰

Uma revisão sistemática conduzida com estudos latino-americanos mostrou uma alta prevalência de anormalidades lipídicas que definem a DA: HDL-c baixo variou de 34,1% a 53,3%; TG alto variou de 25,5% a 31,2%.⁴¹ Em avaliação de uma coorte espanhola, a prevalência de DA foi de 27,1% da população geral, valores que subiram para 34,1% em pessoas com DM2.⁴² Nos pacientes com esse tipo de dislipidemia, o maior fator preditor do risco CV é o não-HDL-c, que representa as partículas aterogênicas.

O estudo *International Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events* (INTERASPIRE)³⁹ avaliou a frequência de dislipidemia mista e hipertrigliceridemia em pessoas com doença coronariana em 13 países nas seis regiões definidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Foi encontrada uma frequência global de pessoas com TG > 150 mg/dL e LDL-c > 70 mg/dL de 24,6% dos 4.069 participantes avaliados, apesar do uso de estatinas em grande parte deles. As maiores prevalências foram encontradas em Indonésia, Colômbia e Argentina, e a menor na China (40,3%, 37,4%, 31,1% e 14,4%, respectivamente). O estudo mostrou que, em pacientes em prevenção secundária, apesar de 85% estarem em uso de terapia hipolipemiante, somente 30% atingiram as metas de LDL e TG preconizadas. Cerca de um terço tinha alguma forma de hipertrigliceridemia, e um quarto dos participantes tinha perfil de dislipidemia mista.

Fatores de risco da dislipidemia

Fatores determinantes para a elevação dos níveis plasmáticos de colesterol e desenvolvimento da DA incluem:^{42,43}

- Idade.
- Histórico familiar.
- Consumo excessivo de gorduras saturadas e trans.
- Sedentarismo.
- Tabagismo.
- Etilismo.
- RI associada à obesidade.
- RI associada à SM.
- RI associada à DM2.

Apesar da importância das dislipidemias monogênicas (como a hipercolesterolemia familiar [HF]), a maior parte dos casos envolve formas poligênicas, geralmente

associadas à obesidade e DM2.⁴⁴ O aumento da prevalência global dessas comorbidades contribui para o perfil dislipidêmico caracterizado por elevação de não-HDL-c e redução de HDL-c.⁴⁵ Diversas condições clínicas estão implicadas na etiologia das dislipidemias secundárias, como:⁴³

- Doença renal crônica (DRC).
- Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês *human immunodeficiency virus*).
- Hipotireoidismo.
- Lúpus eritematoso sistêmico (LES).
- Síndrome dos ovários policísticos (SOP).
- Apneia obstrutiva do sono (AOS).

○ mecanismo da dislipidemia, que envolve o fator determinante de aterosclerose, acontece pelo acúmulo de LDL associado a um processo inflamatório ativo, o qual pode se manifestar como doença arterial coronariana (DAC), doença cerebrovascular, doença arterial periférica (DAP), aneurismas abdominais e estenose da artéria renal.⁴⁶ A DA afeta difusamente a íntima arterial e progride se não houver terapias adequadas.

○ manejo das dislipidemias **deve ser personalizado, levando em conta a etiologia e a gravidade da alteração lipídica.** A intervenção precoce e sustentada ao longo do tempo é essencial para a redução consistente do risco CV e prevenção de desfechos clínicos futuros.

Capítulo 3

Aterosclerose: mecanismos e progressão



Prof. Dr. Joaquim Custódio da Silva Júnior

CRM/BA 16.564 | RQE 8.736

Professor adjunto da Faculdade de Medicina da Bahia, da Universidade Federal da Bahia (FMB-UFBA). Coordenador do Ambulatório de Diabetes Tipo 2 do Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos (HUPES), vinculado à UFBA. Presidente (2023–2024) e atual diretor do Departamento de Dislipidemias e Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM).

A dislipidemia, caracterizada por concentrações elevadas do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c, do inglês *low-density lipoprotein cholesterol*), triglicérides (TG) ou níveis reduzidos do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c, do inglês *high-density lipoprotein cholesterol*), **representa um dos principais determinantes da doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA).**³⁶ Os TG e as lipoproteínas ricas em TG também são fortemente relacionados ao desenvolvimento da DCVA, conforme observado em estudos epidemiológicos genéticos e observacionais.⁴⁷

Patogênese da aterosclerose

A aterosclerose é uma doença crônica e multifatorial, caracterizada pela formação progressiva de placas lipídicas na parede das artérias de médio e grande calibre.⁴⁸ É considerada uma das principais causas de morbimortalidade cardiovascular (CV) no mundo. **Seu desenvolvimento é gradual, com início subclínico já na infância ou na adolescência, e pode levar décadas até se manifestar clinicamente com eventos como infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) ou doença arterial periférica (DAP).**

○ processo aterosclerótico tem início na camada mais interna da parede arterial – a íntima – e está estreitamente associado ao metabolismo das lipoproteínas

plasmáticas, em especial à LDL.⁴⁸ A LDL é composta de um núcleo lipídico rico em colesterol esterificado (CE) e uma monocamada de fosfolipídios e colesterol livre, além de uma única apolipoproteína B100 (apoB100), responsável pela ligação aos receptores celulares.

O endotélio vascular, que reveste a túnica íntima, desempenha papel central na homeostase vascular, promovendo equilíbrio entre vasodilatação e vasoconstrição, inibição da agregação plaquetária e modulação da inflamação. **O endotélio entra em disfunção, tornando-se mais permeável à entrada de lipoproteínas e mais propenso à adesão de células inflamatórias, quando exposto cronicamente a fatores de risco, como:**

- Dislipidemia.
- Hipertensão.
- Tabagismo.
- Hiperglicemia.
- Resistência à insulina.

O acúmulo de LDL-c na íntima arterial é um dos primeiros eventos observáveis da aterogênese. Estudos genéticos, epidemiológicos e clínicos demonstraram de forma consistente que há uma relação contínua e causal entre os níveis de LDL e o risco CV.⁴⁹ **Níveis de LDL-c associados à ausência de desenvolvimento de aterosclerose em humanos adultos são estimados entre 10 e 20 mg/dL, enquanto os níveis médios populacionais atuais são substancialmente maiores. Essa exposição prolongada e cumulativa a níveis elevados de LDL constitui o maior determinante do risco de formação de placas ateroscleróticas.** Dentro da íntima, as partículas de LDL retidas sofrem modificações oxidativas (pela ação de enzimas como mieloperoxidase, lipoxigenase e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato [NADPH, do inglês *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*] oxidase), transformando-se em LDL minimamente modificada (mmLDL, do inglês *minimally modified low-density lipoprotein*) e, subsequentemente, em LDL oxidadas (oxLDL, do inglês *oxidized low-density lipoprotein*). A oxLDL adquire propriedades pró-inflamatórias, imunogênicas e quimiotáticas, ativando células endoteliais e promovendo a expressão de moléculas de adesão, como a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1, do inglês *intercellular adhesion molecule-1*), a molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1, do inglês *vascular cell adhesion molecule-1*) e selectinas. Isso facilita a adesão e a migração de monócitos do sangue para a parede arterial.⁵⁰

Após a migração transendotelial, os monócitos se diferenciam em macrófagos ativados, que expressam receptores *scavenger* (SRs, do inglês *scavenger receptors*), especializados na captação irrestrita de oxLDL. Essa captação leva à formação das chamadas células espumosas (do inglês *foam cells*), que representam o estágio inicial visível da placa aterosclerótica, conhecido como estria gordurosa.⁵¹ **As células espumosas, além de acumularem lipídios, secretam citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 1 β (IL-1 β), fator de necrose tumoral- α (TNF- α , do inglês *tumor necrosis factor- α*) e proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1, do inglês *monocyte chemoattractant protein-1*), perpetuando o recrutamento de novas células inflamatórias e amplificando a resposta imune local⁵¹ (Figura 2).**

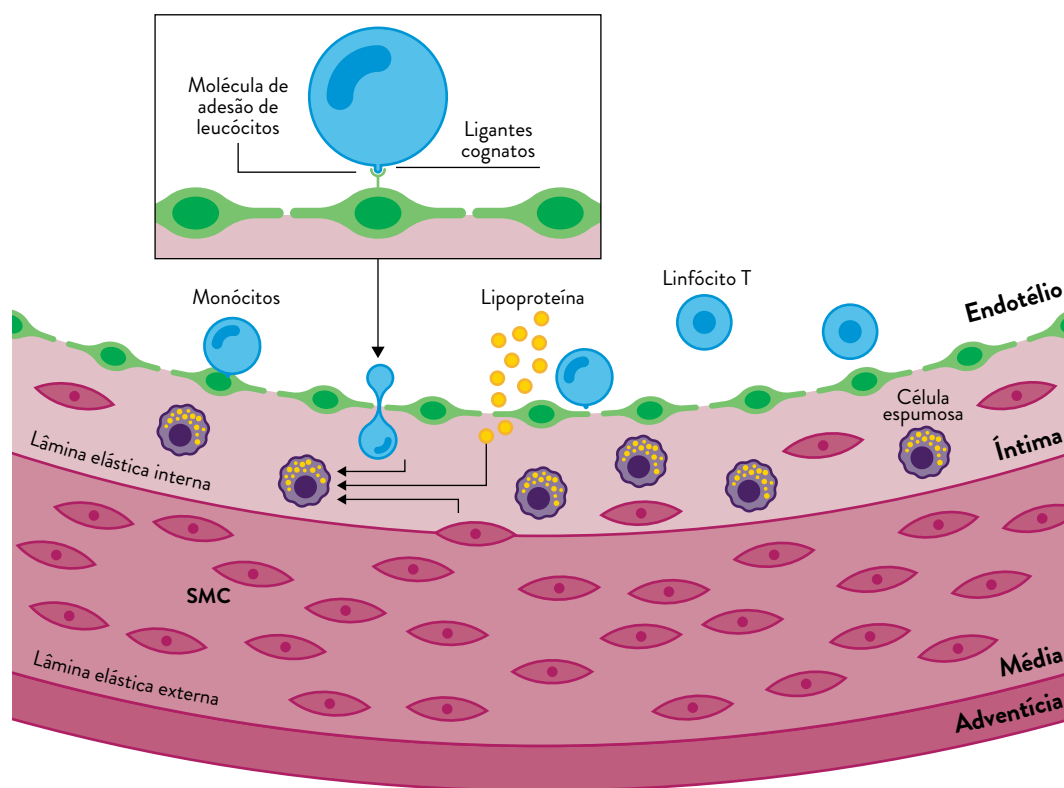


Figura 2. Mecanismos de iniciação da aterosclerose.

SMC: células do músculo liso vascular, do inglês *smooth muscle cells*; **CV:** cardiovascular; **VCAM-1:** molécula de adesão celular vascular-1, do inglês *vascular cell adhesion molecule-1*; **VLA-4:** antígeno muito tardio 4, do inglês *very late antigen-4*.

Adaptada de: Libby P, 2021.⁵¹

Patogênese da aterosclerose: a artéria normal é composta de três camadas: a íntima, camada mais interna em contato direto com o fluxo sanguíneo; a túnica média e a adventícia, a camada mais externa. Em condições homeostáticas, o monoestrato endotelial, que reveste a íntima, não promove o recrutamento de leucócitos circulantes. No entanto, quando ativadas por citocinas pró-inflamatórias ou outros estímulos irritativos associados a fatores de risco CV, as células endoteliais passam a expressar moléculas de adesão leucocitária, como VCAM-1, que interage com seus ligantes específicos, como o VLA-4. Essa interação facilita o rolamento, a adesão firme e a posterior transmigração de monócitos e linfócitos do sangue para a parede arterial. Citocinas quimiotáticas direcionam a migração desses leucócitos aderidos para o interior da íntima. Uma vez na íntima, ocorre a formação de células espumosas, por meio da captação de lipídios. Parte dessas células espumosas deriva de monócitos sanguíneos que se diferenciam em macrófagos. Evidências recentes em modelos murinos sugerem que SMCs podem sofrer metaplasia e originar células espumosas com marcadores semelhantes aos dos macrófagos. Embora menos numerosos do que as células espumosas, os linfócitos T secretam mediadores que orquestram diversas funções das células da imunidade inata. Em humanos – ao contrário de muitos modelos experimentais com pequenos animais –, a íntima contém SMCs residentes. Outras SMCs provenientes da túnica média também podem migrar para a íntima, na qual se associam às células residentes, contribuindo para o acúmulo de matriz extracelular que elas próprias sintetizam durante a expansão da lesão aterosclerótica.

Os linfócitos T também participam da lesão aterosclerótica precoce. A oxLDL pode ser apresentada como antígeno por células dendríticas locais, ativando linfócitos T CD4⁺ e induzindo a resposta de subtipos T auxiliares 1 (Th1, do inglês *T-helper 1*), com liberação de interferon- γ (IFN- γ) e aumento da inflamação local. Há ainda a participação de Th2, Th17 e células T reguladoras (Treg), cada uma exercendo efeitos distintos na modulação da progressão da lesão.

Além das LDLs, outras lipoproteínas ricas em TG, como lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL, do inglês *very low density lipoprotein*), lipoproteína de densidade intermediária (IDL, do inglês *intermediate density lipoprotein*) e os remanescentes de quilomícrons, também participam da aterogênese. **Essas partículas são, sobretudo, aterogênicas devido ao seu menor tamanho, que favorece a penetração na parede vascular, e ao seu conteúdo lipídico, que aumenta a carga total de colesterol na íntima.** Em contrapartida, a HDL, tradicionalmente considerada antiaterogênica por promover o transporte reverso de colesterol, com efeito antioxidante e anti-inflamatório, não mostrou benefício clínico consistente quando seus níveis são aumentados isoladamente por fármacos, como observado em estudos com niacina e inibidores da proteína de transferência do éster de colesterol (CETP, do inglês *cholesteryl ester transfer protein*).

A inflamação sistêmica desempenha papel relevante na iniciação da aterosclerose. Condições como obesidade visceral, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial e tabagismo levam à ativação de vias inflamatórias crônicas, que promovem estresse oxidativo, disfunção endotelial e maior recrutamento de células inflamatórias para a parede vascular.⁵² A proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us), como marcador de inflamação, tem correlação direta com risco CV,

independentemente do perfil lipídico. Além disso, doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatoide (AR), estão associadas a maior risco de aterosclerose precoce, por promoverem inflamação sistêmica crônica, desregulação imunológica e lesão endotelial contínua.

Progressão da aterosclerose

Remodelamento celular

Após a fase inicial de formação da estria gordurosa, a lesão aterosclerótica evolui por meio de mecanismos celulares e moleculares complexos. **A contínua exposição a lipídios modificados, citocinas inflamatórias e estresse mecânico promove o crescimento e a desestabilização da placa ao longo do tempo.**

Um aspecto crucial da progressão da placa aterosclerótica é o papel das células do músculo liso vascular (SMCs, do inglês *smooth muscle cells*). Essas células, originalmente responsáveis pela contração vascular e localizadas na camada média da artéria, migram para a íntima sob estímulo de fatores como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF, do inglês *platelet-derived growth factor*) e o fator de transformação do crescimento- β (TGF- β , do inglês *transforming growth factor- β*). **Ao migrarem, essas células perdem sua fenotipagem contrátil e adquirem características de células inflamatórias, fagocitárias ou produtoras de matriz – processo conhecido como desdiferenciação ou transdiferenciação fenotípica.**

Essas SMCs desdiferenciadas também são capazes de internalizar oxLDL e se transformar em células espumosas, contribuindo substancialmente para a carga lipídica da placa. Além disso, **produzem elementos da matriz extracelular, como colágeno tipo I e III, elastina, proteoglicanos e glicosaminoglicanos, que conferem estrutura ao ateroma, sequestram lipídios e favorecem a retenção de lipoproteínas, perpetuando o crescimento da lesão.**

Inflamação

A inflamação se mantém ativa na lesão avançada por meio da contínua infiltração de monócitos, linfócitos e células dendríticas. Os linfócitos Th1 continuam a exercer papel pró-inflamatório via produção de IFN- γ , enquanto Th17 produz IL-17, associada à instabilidade da placa. Em contrapartida, células Treg e citocinas como IL-10 e TGF- β exercem efeito modulador e anti-inflamatório, tentando conter a progressão da lesão.

O desequilíbrio entre esses mediadores pró e anti-inflamatórios influencia diretamente o risco de complicações aterotrombóticas.

A apoptose de células espumosas – tanto de origem macrófagica, quanto de SMCs – contribui para a formação do núcleo necrótico da placa, caracterizado por acúmulo de *debris* celulares, lipídios livres e cristais de colesterol. **Quando o sistema de eferocitose (remoção de células mortas) está comprometido, essas estruturas permanecem *in situ*, promovendo necrose secundária e amplificação da inflamação local.**⁵³ **Esse núcleo necrótico está diretamente associado à instabilidade da placa, tornando-a mais propensa à ruptura.**

Com a progressão da lesão, observa-se a formação de uma cápsula fibrosa sobre o núcleo necrótico. Essa cápsula é composta de matriz colágena sintetizada principalmente por SMCs. **Quando delgada e rica em células inflamatórias, essa cápsula se torna vulnerável à ruptura, especialmente sob estresse hemodinâmico ou picos de pressão arterial.**

A ruptura da cápsula expõe o conteúdo altamente trombogênico do núcleo necrótico ao sangue circulante, levando à ativação plaquetária, formação de trombo e obstrução aguda do vaso – eventos centrais em síndromes coronarianas agudas (SCA)⁴⁸ (Figura 3).

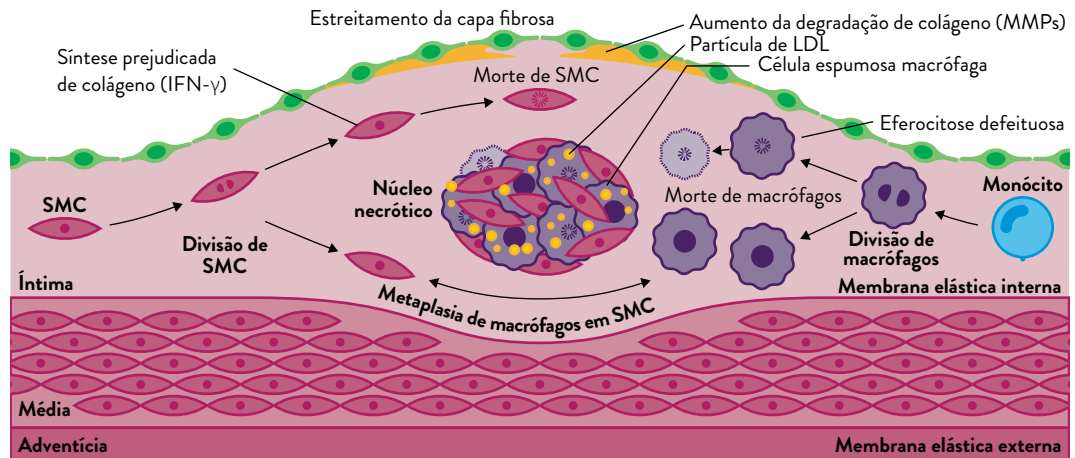


Figura 3. Evolução da progressão da aterosclerose.

SMC: células do músculo liso vascular, do inglês *smooth muscle cells*; **MMPs:** metaloproteínas da matriz, do inglês *matrix metalloproteinases*; **LDL:** lipoproteína de baixa densidade, do inglês *low-density lipoprotein*; **IFN-γ:** interferon-γ.

Adaptada de: Libby P, et al., 2019.⁴⁸

Progressão das lesões ateroscleróticas – nascimento e morte celular: durante a evolução da placa aterosclerótica, as SMCs, tanto residentes quanto recrutadas, produzem moléculas da matriz extracelular – como colágeno intersticial, elastina, proteoglicanos e glicosaminoglicanos –, que contribuem para o espessamento da camada íntima. Entretanto, mediadores derivados de linfócitos T, como o IFN- γ , podem prejudicar a capacidade das SMCs de sintetizar colágeno intersticial, comprometendo, assim, a função dessas células na reparação e manutenção da capa fibrosa que recobre o núcleo necrótico da placa. Além disso, macrófagos ativados apresentam aumento na produção de enzimas da família das MMPs, que degradam o colágeno intersticial responsável pela resistência mecânica da capa fibrosa. O afinamento e o enfraquecimento estrutural da capa fibrosa aumentam a suscetibilidade da placa à ruptura. As SMCs e os fagócitos mononucleares presentes na lesão em progressão são capazes de se dividir. Essas células também podem se interconverter por meio de processos de metaplasia. Com o avanço da lesão, SMCs e macrófagos podem sofrer morte celular, incluindo apoptose. Os detritos celulares resultantes da morte dessas células se acumulam, contribuindo para a formação do núcleo necrótico rico em lipídios do ateroma. A eferocitose deficiente – ou seja, a depuração ineficaz de células mortas – pode contribuir significativamente para o crescimento do núcleo necrótico.

Calcificação

Outro componente relevante da progressão aterosclerótica é a **calcificação da placa**. Esse processo, que antes era visto apenas como passivo, hoje é entendido como **ativo e regulado, semelhante à ossificação endocondral**. As SMCs podem expressar genes típicos de osteoblastos, como a proteína morfogenética óssea-2 (BMP-2, do inglês *bone morphogenetic protein-2*), o fator de transcrição relacionado a Runt 2 (Runx2) e osteocalcina, promovendo deposição de fosfato de cálcio na forma de hidroxiapatita. **A calcificação pode se apresentar em dois padrões distintos: microcalcificações, associadas a placas instáveis e risco de ruptura e calcificações extensas, que tendem a conferir maior estabilidade à lesão.**

A dinâmica do remodelamento arterial também influencia a evolução clínica da placa. **Em fases iniciais, ocorre o chamado remodelamento positivo, com expansão compensatória do vaso, mantendo o lúmen preservado. Com o avanço da lesão, predomina o remodelamento negativo, com retração da parede e redução do diâmetro luminal, predispondo a isquemia tecidual.**

Por fim, a interação entre **fatores hemodinâmicos** (como fluxo turbulento em bifurcações arteriais), **genéticos** (como polimorfismos em genes de inflamação e metabolismo lipídico) e **epigenéticos** (como metilação e micro ácidos ribonucleicos [microRNAs, do inglês *micro ribonucleic acid*]) também **contribui para a heterogeneidade de apresentação e evolução das placas ateroscleróticas entre diferentes indivíduos**.⁵⁴ **A principal consequência clínica da evolução da aterosclerose é a ocorrência de eventos trombóticos agudos, como o IAM e o AVC isquêmico (AVCi).** Esses eventos estão geralmente associados à ativação aguda da cascata de coagulação, em virtude da exposição de conteúdos altamente trombogênicos da placa aterosclerótica à corrente sanguínea.⁵⁵

Trombose relacionada à aterosclerose

Pode ocorrer por dois mecanismos fisiopatológicos distintos: ruptura da placa ou erosão superficial.

Ruptura da placa

O mecanismo mais amplamente reconhecido, que ocorre quando há fissura ou ruptura da capa fibrosa que recobre o núcleo lipídico necrótico da placa aterosclerótica. Esse rompimento permite o contato direto do conteúdo trombogênico intraplaca (como colesterol cristalizado, fator tecidual e *debris* celulares) com o sangue circulante, desencadeando uma ativação intensa das plaquetas e da cascata de coagulação, culminando na formação de um trombo oclusivo.

Instabilidade da capa fibrosa

É um fator crítico de risco para ruptura, especialmente quando ela se apresenta fina e infiltrada por células inflamatórias (como macrófagos). Placas com fina capa fibrosa (< 65 µm), núcleo lipídico volumoso e inflamação intensa são denominadas *thin-cap fibroatheromas* (TCFAs) e têm alto potencial trombogênico.

Erosão da placa

Representa um mecanismo alternativo e independente de formação de trombo, ocorrendo sem ruptura evidente da capa fibrosa. Nesse caso, o gatilho trombótico é o dano endotelial localizado ou a disfunção severa do endotélio, que expõe a matriz subendotelial à corrente sanguínea, promovendo adesão plaquetária e formação de trombo. **A erosão de placa tem sido identificada com maior frequência em mulheres jovens e em indivíduos com menos carga lipídica na placa.** As lesões associadas à erosão geralmente contêm menos conteúdo lipídico, menor infiltração de macrófagos e ausência de necrose central evidente, embora apresentem maior densidade de SMCs e proteoglicanos.

Erosão endotelial

Em alguns casos, a erosão endotelial não evolui para trombose oclusiva, mas para um processo de “cicatrização da placa” (*plaque healing*).⁵⁵ Esse mecanismo envolve a formação de tecido fibroso e neovascularização dentro da lesão, tentando restaurar a integridade endotelial e conter a progressão da instabilidade. **A presença de camadas concêntricas de colágeno no interior da placa pode ser um marcador histológico desse processo reparativo**⁵⁵ (Figura 4).

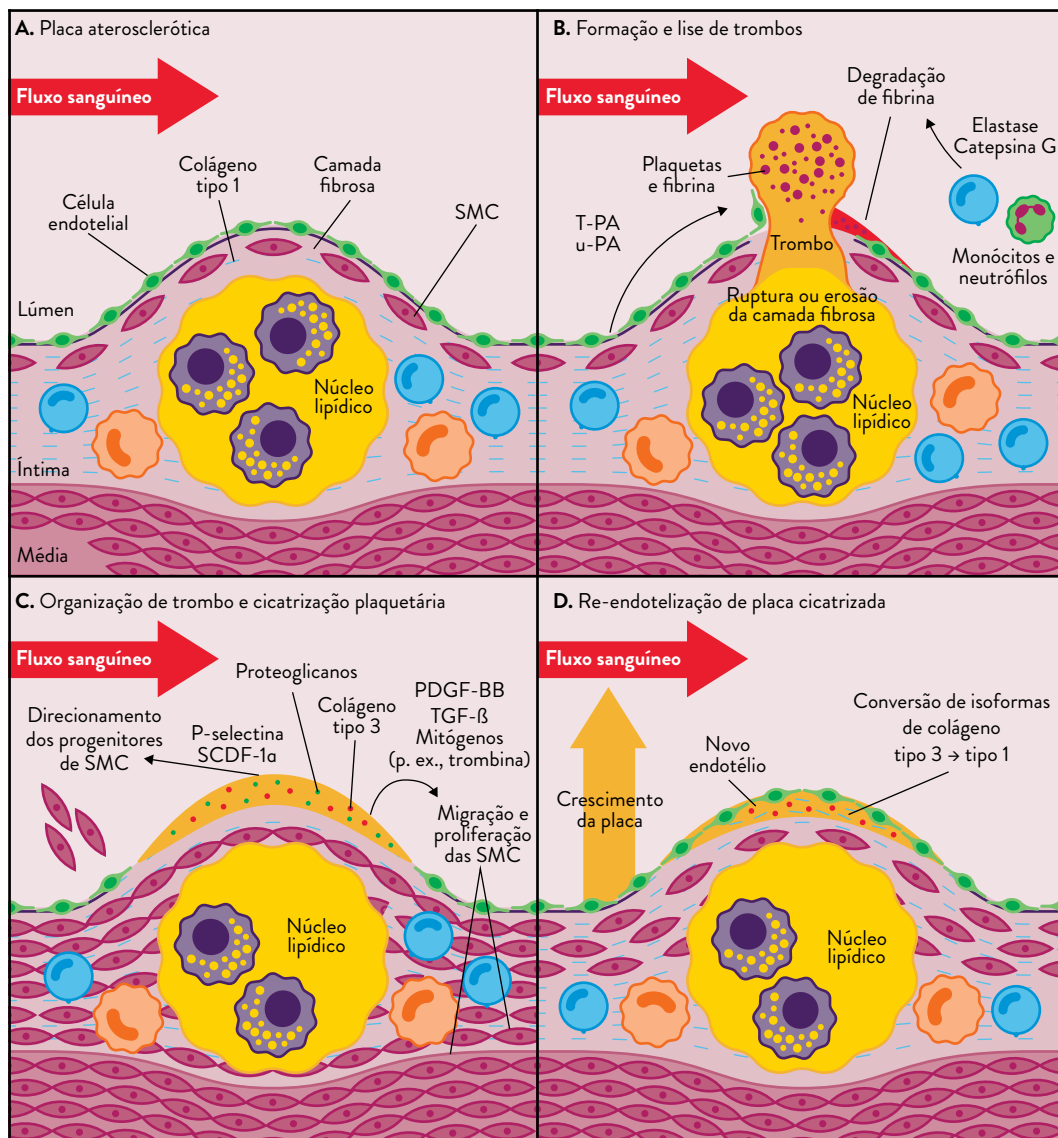


Figura 4 (A, B, C e D). Evolução da placa aterosclerótica e dos processos de ruptura e de cicatrização da placa.

SMC: células do músculo liso vascular, do inglês *smooth muscle cells*; **t-PA:** ativador do plasminogênio tecidual; **u-PA:** ativador do plasminogênio tipo uroquinase; **SCDF 1-α:** fator 1-α derivado de células do estroma, do inglês *stromal cell-derived factor-1 alpha*; **PDGF-BB:** fator de crescimento derivado de plaquetas-BB, do inglês *platelet-derived growth factor-BB*; **TGF-β:** fator de transformação do crescimento-β, do inglês *transforming growth factor-β*.

Adaptada de: Vergallo R, et al., 2020.⁵⁵

Mecanismos de cicatrização da placa aterosclerótica: a figura apresenta as fases de ruptura e cicatrização de uma placa aterosclerótica. No **Painel A**, observa-se uma secção transversal de uma placa contendo um núcleo central composto de lipídios e detritos necróticos (em amarelo) e células espumosas de macrófagos (em roxo), circundados por uma capa fibrosa formada por matriz rica em colágeno e SMCs. Células inflamatórias, incluindo monócitos (azul) e macrófagos (laranja), infiltram a camada íntima. No **Painel B**, a ruptura da capa fibrosa leva à exposição do núcleo necrótico altamente trombogênico, promovendo ativação e agregação plaquetária, culminando na formação de trombo. No caso de erosão da placa, a trombose ocorre na presença de desnudamento endotelial, condição mais característica de placas sem núcleo necrótico evidente. Em pacientes com um sistema fibrinolítico endógeno eficiente, a ruptura ou erosão da capa fibrosa desencadeia uma cascata de processos enzimáticos, incluindo a liberação de t-PA e u-PA por células endoteliais, além da liberação de elastase e catepsina G por neutrófilos e monócitos, facilitando a degradação da fibrina e a lise do trombo. No **Painel C**, a liberação de fatores de crescimento, como o PDGF-BB e o TGF- β , bem como o aumento da expressão de P-selectina e do SCDF-1 α , estimula uma resposta proliferativa das SMCs locais da placa. Esse processo também promove o recrutamento de SMCs da túnica média subjacente e de progenitores de SMC derivados da medula óssea presentes no sangue circulante. As SMCs em proliferação, por sua vez, sintetizam proteoglicanos e colágeno tipo III, formando uma matriz extracelular provisória. No **Painel D**, com a cicatrização completa da placa, o colágeno tipo I gradualmente substitui o colágeno tipo III e ocorre a reendotelialização. Esse processo impede o desenvolvimento rápido de um trombo oclusivo, mas pode resultar na progressão lenta de uma placa lipídica não oclusiva para uma lesão estenótica, mais fibrosa.

Portanto, a cicatrização repetida de placas instáveis também pode contribuir para o crescimento progressivo da lesão aterosclerótica e o estreitamento luminal crônico, levando à isquemia estável.

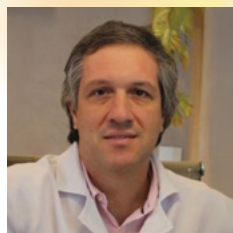
Cardiologia integrada

A aterosclerose deve ser compreendida como uma **doença inflamatória crônica de base lipídica**, cujas manifestações clínicas decorrem da **instabilidade e ruptura de placas ateromatosas**, com conseqüente obstrução vascular aguda, sendo o mecanismo fundamental por trás de eventos como IAM, AVCi e DAP.

O tratamento das dislipidemias deve ser individualizado, considerando-se o tipo e a gravidade da disfunção lipídica, bem como a presença de fatores de risco adicionais (como hipertensão, DM2, obesidade e tabagismo). A avaliação de risco CV, por sua vez, é uma etapa crítica na abordagem atual para prevenção da doença arterial coronariana (DAC), servindo como ferramenta essencial para orientar decisões clínicas. Ela auxilia na indicação de mudanças para um estilo de vida mais saudável; na introdução de terapia farmacológica, quando necessária, e na redução da prevalência de fatores de risco, como o tabagismo.^{56,57}

Capítulo 4

Diabetes mellitus e dislipidemias



Prof. Dr. Márcio Weissheimer Lauria

CRM/MG 34.200 | RQE 32.533

Professor associado do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM-UFMG). Doutor em Medicina pela UFMG. Coordenador do Departamento de Dislipidemias e Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), na gestão de 2025–2026.

Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) frequentemente apresentam perfil lipídico aterogênico caracterizado por hipertrigliceridemia, baixos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c, do inglês *high-density lipoprotein cholesterol*) e partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL, do inglês *low-density lipoprotein*) pequenas e densas (LDLpd), o que aumenta, de maneira significativa, o risco cardiovascular (CV).⁵⁸

Relação entre DM e dislipidemias

O DM é o conjunto de doenças associadas à hiperglicemia crônica, que acarreta complicações microvasculares e aumento do risco CV. **As dislipidemias são extremamente frequentes no DM, por diversos mecanismos, e atuam como complicadores, aumentando mais ainda o risco CV.**

Estudos reportam prevalência de mais de 70% de dislipidemias em pacientes com DM.⁵⁹ **As dislipidemias características do DM são as combinadas, caracterizadas por elevações simultâneas de colesterol de LDL (LDL-c, do inglês *low-density lipoprotein cholesterol*) e triglicérides (TG), frequentemente acompanhadas por uma redução nas concentrações de HDL-c.** As dislipidemias são altamente aterogênicas e têm como fator que aumenta o risco CV, entre outros, a pancreatite aguda associada a hipertrigliceridemia, especialmente quando os níveis de TG excedem 1.000 mg/dL, embora níveis acima de 500 mg/dL também aumentem o risco.

Mecanismos envolvidos nas dislipidemias das pessoas com DM

Resistência à insulina

Definida como uma **resposta biológica anormal a determinada concentração de insulina**. Trata-se de um **distúrbio fisiopatológico muito comum, sendo a base de desenvolvimento de distúrbios como a síndrome metabólica (SM) e o DM2, o tipo mais prevalente de DM**.

Quando há resistência insulínica (RI), a nível de tecido adiposo ocorre diminuição da capacidade da insulina em inibir a lipólise. Consequentemente, há aumento no fluxo de ácidos graxos livres (AGL) desse tecido para a circulação periférica em direção ao fígado.⁶⁰ Além disso, **a RI aumenta a atividade da lipase hepática (HL, do inglês *hepatic lipase*), uma enzima sintetizada e localizada principalmente na superfície dos capilares sinusoides do fígado e que hidrolisa TG em AGL**. No fígado, esses AGL estimulam a produção das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL, do inglês *very low density lipoprotein*), que transportam grandes quantidades de triglicerídeos para o sangue (Figura 5).

No endotélio sistêmico, a RI diminui a atividade da lipase lipoproteica (LPL), principal enzima envolvida na quebra dos TG na circulação para entrada dentro das células. Esses distúrbios explicam o aumento dos níveis séricos dos TG e do VLDL. Quando circulam em excesso na corrente sanguínea, as partículas de VLDL interagem com outras lipoproteínas, como a LDL e a HDL.

Com essa interação, as partículas de LDL se tornam mais densas e com menor volume, sendo denominadas LDL_{pd}, que são mais propensas a atravessar o endotélio, ser oxidadas e provocar inflamação na placa de aterosclerose. Além disso, as partículas de LDL_{pd} podem sofrer um processo de glicação no sangue, de modo semelhante ao que ocorre com a hemoglobina glicada (HbA1c), tornando-se partículas de LDL glicadas (LDL_{gli}), que também têm propriedades particularmente aterogênicas.⁶¹

A interação entre VLDL e HDL também provoca alterações estruturais nessa última partícula, tornando-a mais suscetível à metabolização, o que explica os baixos níveis séricos do HDL-c nos quadros de RI (Figura 5). Pelo exposto, a RI provoca alterações estruturais em diversas lipoproteínas, que adquirem características mais aterogênicas e pró-inflamatórias. Esse conceito é importante na interpretação das concentrações dos lípides séricos e justificam a adoção de metas de controle mais rígidas para pessoas com DM2 e SM.

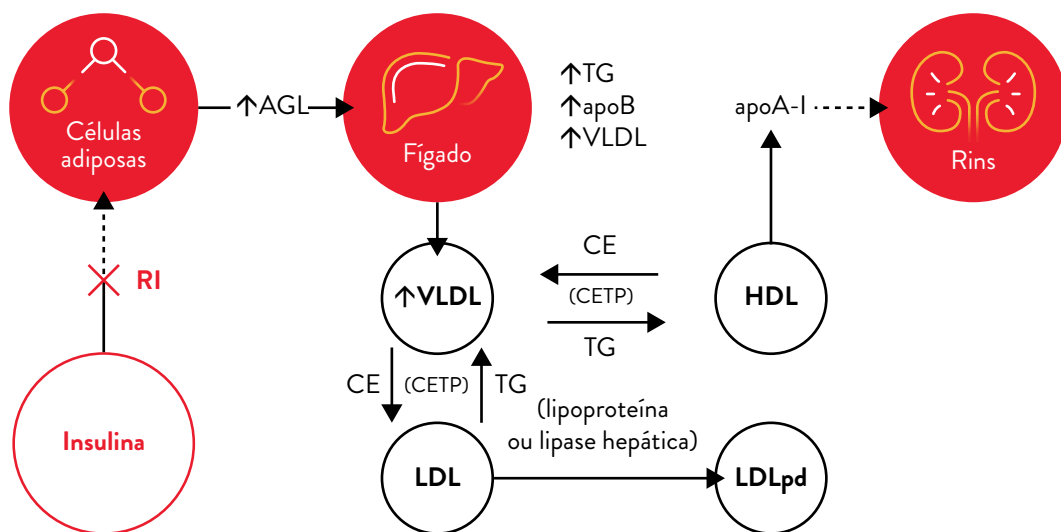


Figura 5. O papel da resistência à insulina na gênese da dislipidemia aterogênica do DM2.

DM2: diabetes mellitus tipo 2; **RI:** resistência insulínica; **AGL:** ácidos graxos livres; **TG:** triglicérides; **apoB:** apolipoproteína B; **VLDL:** lipoproteínas de muito baixa densidade, do inglês *very low density lipoprotein*; **CE:** éster de colesterol, do inglês *cholesteryl ester*; **CETP:** proteína de transferência do éster de colesterol, do inglês *cholesteryl ester transfer protein*; **LDL:** lipoproteína de baixa densidade, do inglês *low-density lipoprotein*; **LDLpd:** partículas de lipoproteína de baixa densidade pequenas e densas; **HDL:** lipoproteína de alta densidade, do inglês *high-density lipoprotein*; **apoA-I:** apolipoproteína A-I.

Adaptada de: Goldberg IJ, 2001.⁶⁰

Glicotoxicidade e lipotoxicidade

Esses são dois distúrbios fisiopatológicos observados frequentemente quando há uma descompensação do DM, geralmente com glicemias acima de 250 mg/dL. Nesse contexto, as células passam a responder menos ao estímulo da insulina para captação da glicose sérica, e o pâncreas também passa a liberar menos insulina.⁶² **A falta de insulina diminui consideravelmente a atividade da LPL no endotélio, propiciando acúmulo de TG na circulação.**

Concomitantemente a isso, a falta da insulina estimula a lipólise no bojo do tecido adiposo e aumenta o fluxo de AGL para o fígado, que os exporta para a circulação periférica por meio da produção de mais partículas de LDL.

Esse conceito é importante para se compreender que, **em um paciente com DM tipo 1 (DM1) ou DM2 descontrolado e com hipertrigliceridemia, o controle glicêmico, geralmente com insulina exógena, melhora a glicotoxicidade, a lipotoxicidade e a hipertrigliceridemia.**

Medicamentos para tratar diabetes

As diferentes classes de medicamentos disponíveis para o tratamento da hiperglicemia dos pacientes com diabetes geram distintos efeitos nos lipídeos séricos, conforme o sumarizado na Tabela 1.⁶³ Vale ressaltar que **os pacientes portadores de DM2 geralmente têm várias outras comorbidades e utilizam outros medicamentos, que também alteram os lipídeos séricos.** Um exemplo é a utilização de medicamentos anti-hipertensivos. Enquanto os inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina II e bloqueadores dos canais de cálcio geralmente não alteram os lipídeos séricos, os diuréticos tiazídicos e betabloqueadores podem provocar dislipidemias.

Tabela 1. Efeitos das principais classes de medicamentos para tratar a hiperglicemia nos lipídeos séricos

Fármaco	Efeito lipídico
Metformina	↓ TG
Sulfonilureias	↔
Tiazolidinediona: pioglitazonas	↓ TG, ↑ HDL-c e ↓ LDL-c
Inibidores de DPP4	↓ TG pós-prandial
Inibidores de SGLT2	↑ LDL-c e ↑ HDL-c
Agonistas de receptores GLP-1	↓↓ TG e ↓↓↓ TG pós-prandial
Insulina	↓ TG

TG: triglicérides; **HDL-c:** colesterol de lipoproteína de alta densidade, do inglês *high-density lipoprotein cholesterol*; **LDL-c:** colesterol de lipoproteína de baixa densidade, do inglês *low-density lipoprotein cholesterol*; **DPP4:** inibidores da dipeptidil peptidase 4, do inglês *dipeptidyl peptidase 4 inhibitors*; **SGLT2:** inibidores do co-transportador sódio-glicose, do inglês *sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors*; **GLP-1:** peptídeo semelhante a glucagon 1, do inglês *glucagon-like peptide-1*.

Adaptada de: Kim S, et al., 2025.⁶³

Metas de tratamento das dislipidemias no DM

O principal objetivo no tratamento das dislipidemias em pacientes com DM é prevenir as doenças CVs e a pancreatite aguda. Para uma abordagem personalizada das dislipidemias nos pacientes portadores de DM, é necessário estratificar o risco CV, pois as metas terapêuticas serão definidas de acordo com esse risco.

As doenças CVs ateroscleróticas são as principais causas de morbimortalidade em pacientes com DM. As dislipidemias, sobretudo a elevação das partículas aterogênicas ricas em apolipoproteína B100 (apoB100), são um dos principais fatores de risco modificáveis. Há várias formas de estratificar o risco CV em pessoas com DM. Diferentes sociedades médicas utilizam diversas ferramentas para a estratificação, que de modo geral se baseiam na presença de fatores de risco CV associados, de eventos CVs prévios e de complicações crônicas do DM.⁴¹

Abordagem terapêutica das dislipidemias no DM

Para se atingir as metas terapêuticas propostas, as estatinas são os medicamentos de escolha para a maioria dos pacientes, e sua potência deve ser definida de acordo com a estratificação do risco CV, conforme apresentado no Consenso Latinoamericano.⁴¹

As estatinas de maior potência terapêutica (atorvastatina e rosuvastatina) são indicadas como agentes de primeira linha de tratamento, usando a maior dose tolerada (IA) e que demonstraram redução significativa dos níveis de TG, especialmente em níveis mais elevados, considerando o risco absoluto e focando a redução desses níveis.^{41,64}

A associação com ezetimiba é recomendada (IIbC) caso os pacientes não alcancem as metas de controle de LDL-c (< 20%) e não-HDL-c com o uso isolado das estatinas. O uso associado de ezetimiba também é indicado a baixas doses de estatinas, mesmo que associadas a inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) (IIaA) como alternativa para os pacientes intolerantes a estatinas e pacientes portadores de DM (pelo maior custo dessas terapias, elas devem ser reservadas para os pacientes que já tiveram eventos CVs prévios ou que são de muito alto risco CV).^{41,63,65}

Em pacientes com LDL-c > 55% acima da meta, ezetimiba pode ser utilizado em combinação inicial (IIbC), ou como segunda linha de tratamento adjuvante caso

os níveis de LDL-c não tenham alcançado a meta após uso de estatinas de maior potência terapêutica (IIaB).⁴¹

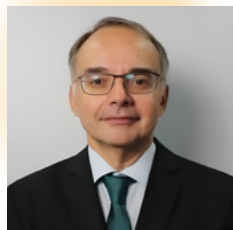
A combinação de fibratos, especialmente o fenofibrato, com estatinas, após o controle do LDL-c, é uma estratégia alternativa para pacientes que mantêm níveis elevados de TG, visto que foi demonstrada melhora e/ou normalização dos níveis dos lípides séricos com segurança.⁶⁶ O impacto na redução de eventos CVs com essa associação é menos claro. Recentemente, têm sido descritos benefícios adicionais com a terapia com fenofibrato, associada ou não às estatinas, em especial na redução da progressão da retinopatia diabética.⁶⁷ Estudos controlados e prospectivos são necessários para uma melhor compreensão desses novos efeitos.

Para pacientes com níveis muito elevados de TG (> 500 mg/dL), está indicado o tratamento da hipertrigliceridemia para prevenção de pancreatite aguda.⁶³ Nesse cenário, adoção de dieta pobre em carboidratos, abstenção de bebida alcóolica, perda de peso e melhora do controle glicêmico podem ser suficientes para esse controle. Em caso de necessidade de tratamento medicamentoso para a hipertrigliceridemia, os fibratos são a classe mais indicada, com o fibrato novamente se destacando como a medicação mais segura na associação com as estatinas.⁴¹

A abordagem das dislipidemias no DM requer um olhar diferenciado, devido ao elevado risco CV desses pacientes. Nesse contexto, a primeira meta de tratamento é o LDL-c. Entretanto, não devemos nos restringir a esse único parâmetro, sobretudo nos casos em que há dislipidemias combinadas. Em pacientes com TG elevados (> 150mg/dL), deve-se considerar como segunda meta do tratamento o não-HDL-c. **A aplicação desses conceitos na abordagem das pessoas com DM é fundamental na prevenção das complicações CVs.**

Capítulo 5

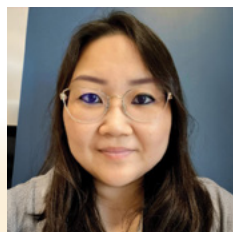
Estratificação do risco cardiovascular



Prof. Dr. Raul Dias dos Santos Filho

CRM/SP 57.825 | RQE 19.402

Professor associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretor da Unidade Clínica de Lípidos do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP (InCor-HC-FMUSP). Pesquisador sênior do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE). Presidente da Sociedade Internacional de Aterosclerose (IAS, do inglês *International Atherosclerosis Society*) (2019–2021). Vice-presidente da Rede Iberoamericana de Hipercolesterolemia Familiar. Editor-chefe da revista *Global Heart* da *World Heart Federation* (WHF).



Dra. Marjorie Hayashida Mizuta

CRM/SP 181.855 | RQE 122.667

Médica pesquisadora da Unidade Clínica de Lípidos e do Centro de Medicina de Precisão em Cardiologia do InCor-HC-FMUSP.

Em 1940, a doença cardiovascular (CV) já liderava os índices de mortalidade norte-americanos como principal enfermidade no país. A morte do presidente Franklin D. Roosevelt por doença cardíaca hipertensiva e acidente vascular cerebral (AVC) aos 63 anos foi o estopim para que o congresso americano iniciasse seu primeiro estudo epidemiológico direcionado às doenças CVs e aos seus fatores de risco, originando o estudo de Framingham.⁶⁸

Posteriormente, a compreensão dos principais fatores de risco associados à doença CV, como sexo, idade, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes *mellitus* (DM) e tabagismo, foi fundamental para a elaboração do escore de risco de Framingham e as subsequentes equações para estimar o risco CV recomendadas por diretrizes médicas para guiar a estratificação de risco.⁶⁹

O racional para a estratificação do risco CV consiste na terapia guiada conforme o risco de cada indivíduo. **Essa estratégia permite a identificação de indivíduos que potencialmente têm maior risco de eventos e a otimização do tratamento,**

pois o benefício da terapêutica na redução do risco absoluto de eventos é maior quanto maior for o risco CV. Assim, o número necessário para tratar (NNT) para prevenir um evento se torna menor à medida que aumenta o risco CV.^{1,70} Essa estratégia visa melhorar as relações custo-benefício das diversas terapias disponíveis.

Embora as equações de risco sejam recomendadas por diretrizes médicas, deve-se lembrar que **todas têm limitações e, até o momento, ainda são escassos estudos robustos que avaliem a eficácia da redução de eventos baseada no tratamento guiado pela estratificação de risco.**⁷¹ **A individualização da análise de risco parece ser uma estratégia sensata que aproxima o risco real de cada indivíduo.**

Dessa forma, as calculadoras de estratificação de risco são úteis na avaliação inicial, necessitando, porém, de uma avaliação complementar de acordo com a presença de fatores de gravidade ou aterosclerose subclínica, como descrito na Tabela 2.

Tabela 2. Escores de risco CV selecionados que avaliam fatores de risco complementares

Escores	Fatores de risco adicionais
Reynolds ^{72,73}	PCR História familiar de DAC precoce
MESA ⁷⁴	CAC
ASTRO-CHARM ⁷⁵	PCR História familiar de IAM CAC
de Lemos e cols. ⁷⁶	BNP CAC PCR SVE no ECG História familiar de IAM TnT-US
Gore e cols. ⁷⁷	Parâmetros do escore de Lemos e cols. ⁷⁶ Placa ou EMI de artérias carótidas

CV: cardiovascular; **MESA:** *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*; **ASTRO-CHARM:** *Astronaut Cardiovascular Health and Risk Modification*; **PCR:** proteína C-reativa; **DAC:** doença arterial coronariana; **CAC:** calcificação da artéria coronária; **IAM:** infarto agudo do miocárdio; **BNP:** peptídeo natriurético cerebral, do inglês *brain natriuretic peptide*; **SVE:** sobrecarga ventricular esquerda; **ECG:** eletrocardiograma; **TnT-US:** troponina T-ultrassensível; **EMI:** espessamento médio-intimal.

Adaptada de: Ridker PM, et al., 2007; Ridker PM, et al., 2008; McClelland RL, et al., 2015; Khera A, et al., 2018; de Lemos JA, et al., 2017; Gore MO, et al., 2020.⁷²⁻⁷⁷

Neste capítulo, serão abordadas as principais equações de risco CV, classificadas regionalmente para a população geral, e suas respectivas recomendações pelas diretrizes locais.

As calculadoras de risco estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3. Escores de risco globais de prevenção primária e secundárias

Escore	Ano	Características de prevenção primária
OMS ⁷⁸	2019	<p>Faixa etária: 40 a 74 anos.</p> <p>Coorte: 376.177 participantes de 85 coortes: Europa, América do Norte, Japão e Austrália.</p> <p>Fatores de risco avaliados: sexo, idade, PAS, colesterol total, IMC, DM e tabagismo.</p> <p>Recalibrado para diferentes regiões geográficas, incluindo a “América Latina Tropical” (Brasil e Paraguai).</p> <p>EAs: doença CV fatal ou não fatal (DAC ou AVC).</p> <p>Avaliação do risco CV em dez anos.</p>
Globorisk LAC ⁷⁹	2022	<p>Faixa etária: 40 a 74 anos.</p> <p>Coorte: 21.378 participantes de nove coortes: Argentina, Chile, Colômbia, Porto Rico, Trinidad e Tobago e Venezuela.</p> <p>Fatores de risco avaliados: sexo, idade, PAS, colesterol total, IMC, diagnóstico de DM e tabagismo.</p> <p>Recalibrado para diferentes países da América Latina (incluindo o Brasil) e do Caribe.</p> <p>EAs: doença CV fatal ou não fatal (DAC ou AVC).</p> <p>Avaliação do risco CV em dez anos.</p>
Escore	Ano	Características de prevenção secundária
REACH ⁸⁰	2012	<p>Faixa etária: ≥ 45 anos.</p> <p>Coorte: 33.419 participantes de 44 países com DAC e/ou doença arterial cerebrovascular ou periférica prévia.</p> <p>Avaliação do risco CV em 20 meses ou de morte CV.</p>

OMS: Organização Mundial da Saúde; **LAC:** Latin America and the Caribbean; **REACH:** Reduction of Atherothrombosis for Continued Health; **PAS:** pressão arterial sistólica; **IMC:** índice de massa corporal; **DM:** diabetes mellitus; **EAs:** eventos adversos; **CV:** cardiovascular; **DAC:** doença arterial coronariana; **AVC:** acidente vascular cerebral.

Adaptada de: WHO CVD Risk Chart Working Group, 2019; Cohorts Consortium of Latin America and the Caribbean (CC-LAC), 2022; Wilson PW, et al., 2012.⁷⁸⁻⁸⁰

Considerações sobre os escores de risco CV e seu desempenho

Indivíduos com evento CV prévio têm maior chance de apresentar um novo evento e são classificados nos escores como muito alto risco CV. As calculadoras estimam predominantemente o risco de eventos em indivíduos sem evento prévio, o que é classificado como prevenção primária. A presença do risco residual em indivíduos em prevenção secundária estimulou o desenvolvimento de algumas calculadoras direcionadas também a essa população.⁷⁰

Uma vez que uma calculadora de risco é desenvolvida, tende-se a realizar sua validação externa, ou seja, avaliar seu desempenho em uma amostra diferente da utilizada no estudo. Neste processo, estima-se a probabilidade predita do evento, em comparação com a taxa observada em diferentes subgrupos – processo chamado de calibração –, que é realizado para uma população específica.⁷⁰

Uma avaliação complementar de desempenho pode ser realizada pela capacidade de discriminação, ou seja, pela capacidade do escore de distinguir quem tem maior potencial de apresentar um evento.

A discriminação costuma ser avaliada pela estatística-C de Harrell ou pela área sob a curva característica de operação do receptor (ROC, do inglês *receiver operating characteristic*), que representa a relação entre as taxas de falso-positivos (1-especificidade) e verdadeiro-positivos (sensibilidade). Uma estatística-C é considerada razoável quando há valores acima de 0,70. A área sob a curva ROC com maior poder de discriminação é representada por valores mais próximos de 1,0.⁷⁰

Outra forma de avaliar o desempenho de um escore de risco é pela capacidade do escore em reclassificar os indivíduos para uma categoria de maior ou menor risco, em comparação com o escore original, utilizando a melhora de reclassificação líquida (NRI, do inglês *net reclassification improvement*) ou a melhora da discriminação integrada (IDI, do inglês *integrated discrimination improvement*).⁷⁰

É preciso levar em consideração que todas as calculadoras de risco são baseadas em coortes populacionais e apresentam limitações, como inclusão de faixa etária específica, calibração em subgrupos específicos de uma população, perfil populacional avaliado conforme a época em que foi desenvolvida a calculadora, entre outras.⁷⁰

Escores norte-americanos de prevenção primária

Escore de risco CV global de Framingham: avaliação do risco em dez anos

Considerada a calculadora mais tradicional para avaliação do risco CV, o escore foi baseado na observação de 8.491 participantes do estudo de Framingham. Os indivíduos tinham entre 30 e 74 anos, sem doença CV prévia, e foram seguidos por um período máximo de 12 anos.

○ escore se baseia nos fatores de risco tradicionais, como:

- Idade.
- Pressão arterial sistólica (PAS).
- Tratamento para hipertensão.
- Tabagismo.
- DM.
- Colesterol total.
- Colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c, do inglês *high-density lipoprotein cholesterol*).

Os desfechos incluíram doença CV (morte coronária, infarto agudo do miocárdio [IAM], insuficiência coronária, angina, AVC, acidente vascular cerebral hemorrágico [AVCH], ataque isquêmico transitório, doença arterial periférica [DAP] e insuficiência cardíaca). O algoritmo geral de doença CV demonstrou boa discriminação (estatística-C: 0,763 em homens e 0,793 em mulheres) e boa calibração.

Vale ressaltar que esse escore tem outros escores derivados que contemplam modelos de risco adicionais.⁸¹ **O escore global original tem como limitação o fato de ter sido desenvolvido em uma época na qual as prevalências de tabagismo e hipercolesterolemia eram maiores do que nas populações atuais, em que houve um aumento significativo da obesidade.**

Equações das PCE ou escore de risco DCVA

○ escore de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) foi pautado em equações de coortes agrupadas (PCE, do inglês *pooled cohort equations*) mais contemporâneas

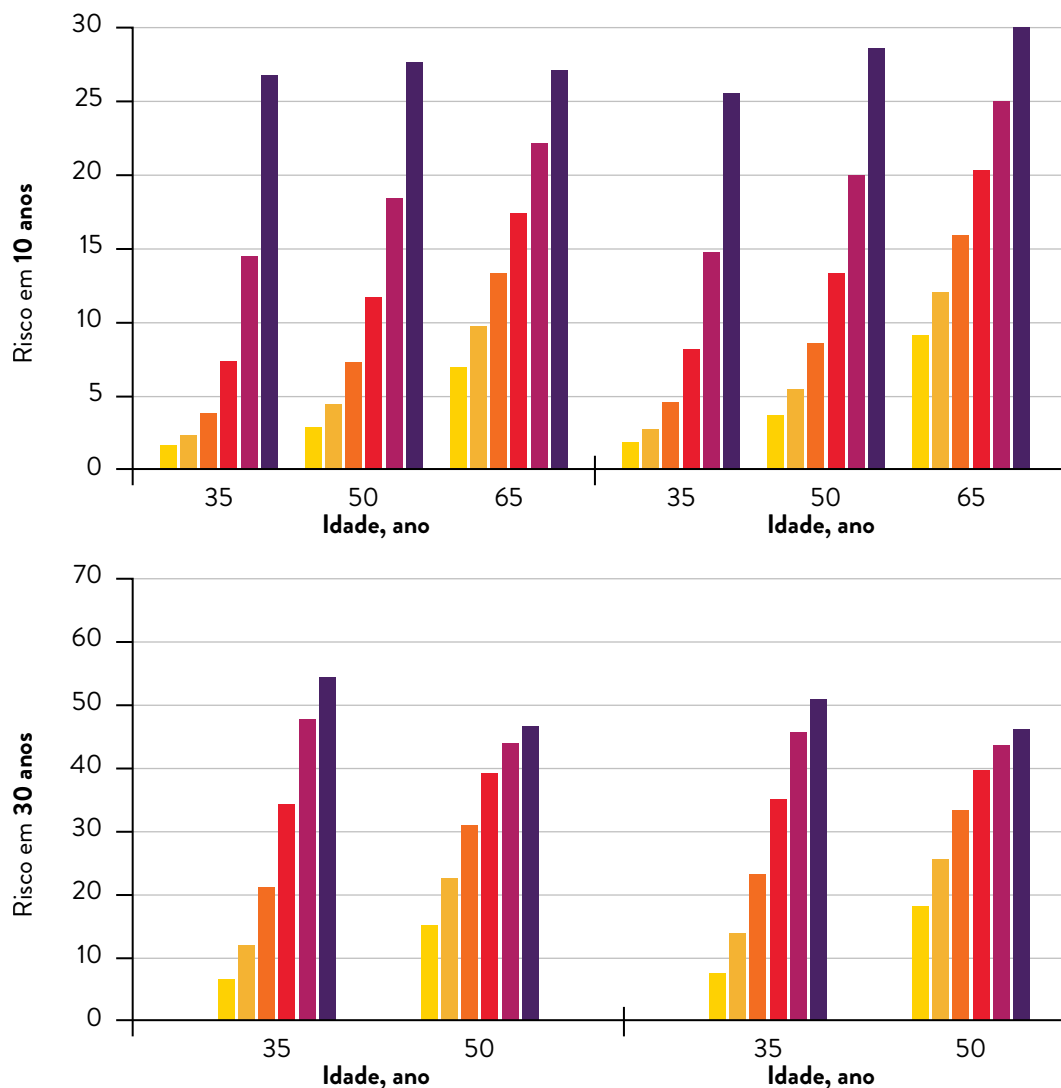
do que as de Framingham, contemplando participantes de vários estudos de coorte patrocinados pelo *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI). **Esse escore incluiu indivíduos entre 40 e 75 anos sem doença CV prévia, com os mesmos fatores de risco tradicionais e desfechos de doença CV, e incorporou a etnia como parâmetro avaliado.**

Vale ressaltar que PCE não são aplicáveis a pacientes com fibrilação atrial (FA) ou àqueles com mais de 79 anos, pois foram excluídos no estudo original de derivação e validação.⁸² Os estudos analisados incluem: *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), Estudo de Saúde Cardiovascular, *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA), dados aplicáveis dos coortes *Framingham Original* e *Offspring Study*.

PREVENT

Em 2023, a Associação Americana do Coração (AHA, do inglês *American Heart Association*) publicou um documento ressaltando a síndrome CV-renal-metabólica, ou seja, fatores como doença CV, doença renal e fatores metabólicos (obesidade e DM), que estão interligados e têm se tornado alvos de medidas terapêuticas atuais. Nesse contexto surgiu a equação *American Heart Association Predicting Risk of CV Disease EVENTS* (PREVENT), desenvolvida a partir de dados de mais de 6 milhões de indivíduos distribuídos entre amostras de derivação e validação.

Esse escore incluiu indivíduos entre 30 e 79 anos, sem doença CV prévia, e, além dos fatores de risco tradicionais, incorporou como preditores opcionais a hemoglobina glicada (HbA1c), a relação albumina/creatinina na urina e um índice de privação social baseado em localização. A etnia foi excluída do modelo de predição, pois foi assumida como uma construção social, não um preditor biológico. Além disso, esse escore é capaz de prever o risco de eventos CVs em dez anos para indivíduos entre 30 e 79 anos e o risco CV em até 30 anos em indivíduos entre 30 e 59 anos (Gráficos 4 – A e B).



Fatores de risco:



Gráficos 4 (A e B). Risco do desenvolvimento de doenças CVs em **10 anos (A)** e **30 anos (B)** para mulheres (esquerda) e homens (direita) de acordo com os fatores de risco.

CVs: cardiovasculares.

Adaptado de: Khan SS, *et al.*, 2024.⁸³

A predição de risco CV inclui não somente DCVA, mas o risco de insuficiência cardíaca. Essa equação apresentou discriminação satisfatória (estatística-C na amostra de validação: mediana de 0,794 em mulheres e de 0,757 em homens) e discretamente melhor que a PCE. A adição de HbA1c, relação albumina/creatinina na urina e do índice de privação social melhorou ligeiramente a discriminação. **A calculadora apresentou boa calibração, inclusive entre diferentes grupos étnico-raciais e em subgrupos de maior risco, potencializando seu uso em diferentes contextos. Além disso, foi demonstrado que o risco CV em outras calculadoras fica superestimado em comparação à PREVENT.**⁸³

Escores norte-americanos de prevenção secundária

Equações das PCE ou score de risco DCVA, incluindo DCVA conhecida

Essa calculadora utiliza os mesmos parâmetros do PCE, diferenciando-se somente pela avaliação de risco CV em indivíduos em prevenção secundária em dez anos.⁸²

Recomendações da diretriz americana

A última diretriz de prevenção primária de doença CV do *American College of Cardiology (ACC)/AHA*, de 2019, **recomenda o uso do PCE para avaliação de risco cardiovascular (recomendação Ib).**⁸⁴

Escores europeus de prevenção primária

SCORE, SCORE2 e SCORE-OP

Em 2016, a diretriz europeia da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC, do inglês *European Society of Cardiology*) incorporou o *Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)* como avaliação de risco de morte CV em dez anos.⁸⁵ Em 2021, a diretriz de prevenção CV do ESC passou a utilizar o SCORE2, uma versão mais atualizada, como recomendação para avaliar de forma mais abrangente o risco CV.

O SCORE2 avaliou indivíduos entre 40 e 79 anos em prevenção primária, advindos de 45 coortes prospectivas com quase 680 mil indivíduos, recalibrando para quatro regiões da Europa e validando em coortes contemporâneas. Essa equação adicionou eventos não fatais na avaliação dos desfechos, incluindo, portanto, IAM e AVC não fatal. **Na avaliação do desempenho, a estatística-C variou de 0,67 a 0,81, mostrando discriminação satisfatória.** Embora tenha contemplado indivíduos até 79 anos, o recomendado seria utilizar tal equação até 69 anos, pois indivíduos idosos podem se beneficiar do SCORE2-Older Persons (SCORE2-OP), desenhado especificamente para essa população.^{86,87}

O SCORE2-OP foi desenvolvido para estimar o risco de doença CV em cinco e dez anos em indivíduos com mais de 70 anos. A equação utilizou uma coorte com cerca de 28.500 indivíduos em prevenção primária com mais de 65 anos de quatro regiões geográficas de baixo risco.

O SCORE2-OP foi validado em cerca de 340 mil indivíduos de seis coortes (ARIC, *Clinical Practice Research Datalink* [CPRD], *Hypertension in the Very Elderly Trial* [HYVET], *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* [MESA], *PROspective Study of Pravastatin in Elderly at Risk* [PROSPER] e *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* [SPRINT]).

O modelo é ajustado ao risco competitivo e inclui interações etárias para todos os fatores de risco, o que permite estimativas verdadeiramente adaptadas para cada indivíduo. Além disso, é capaz de estimar a redução absoluta do risco de doença CV a partir do tratamento dos fatores de risco, auxiliando na decisão terapêutica. Nesse modelo, a discriminação do risco pela estatística-C variou entre 0,63 e 0,67.

No Brasil, o SCORE2 foi recalibrado na coorte do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto-Brasil (ELSA-Brasil) nos indivíduos de baixo risco e superestimou o risco da população total (1,59 vezes) e, principalmente, principalmente das mulheres brancas (2,91 vezes), com ASC ROC de 0,76 para população total e 0,56 para mulheres brancas.⁸⁸

Escores europeus de prevenção secundária

SMART2 e SMART-REACH

O *Secondary Manifestations of ARterial Disease* (SMART2) foi derivado de uma coorte

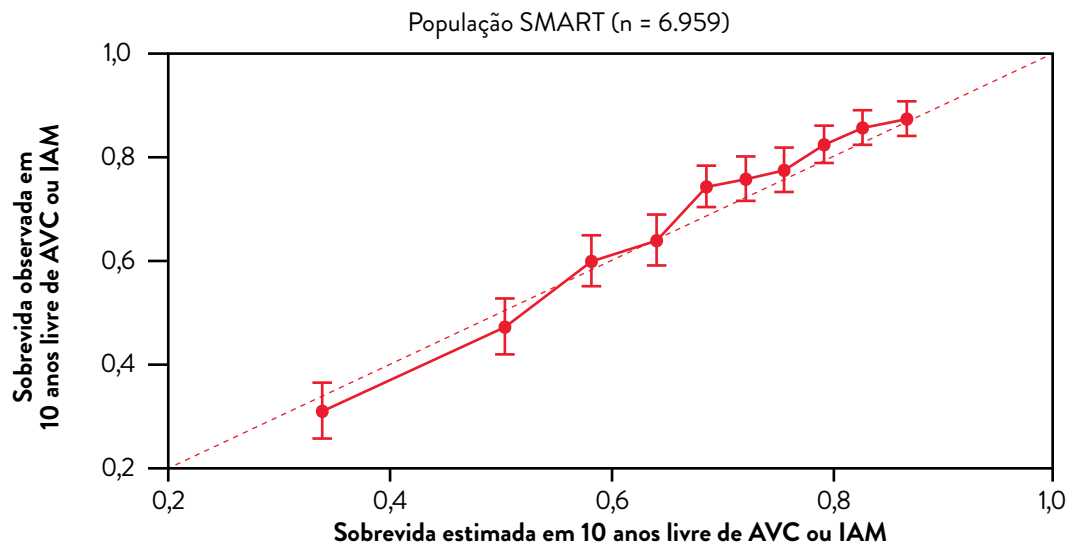
holandesa de pacientes em prevenção secundária (doença vascular prévia). O estudo avaliou três perfis:

- Modelo baseado em variáveis clínico/laboratoriais (estatística-C: 0,675).
- Modelo com ultrassom de artérias carótidas (estatística-C: 0,644).
- Modelo com a combinação de ambos (estatística-C: 0,683).

Posteriormente, o SMART2, um modelo mais atualizado baseado em coorte holandesa, foi validado em coortes de outras regiões europeias e não europeias, apresentando estatística-C de:⁸⁹

- **0,605:** intervalo de confiança (IC) 95%: 0,547 – 0,664.
- **Até 0,772:** IC 95%: 0,659 – 0,8860.

O SMART *Reduction of Atherothrombosis for Continued Health* (SMART-REACH) reuniu dados das coortes SMART e REACH para estimar o risco CV (Gráfico 5, dividido entre as páginas 51 e 52) em dez anos e até os 90 anos e a expectativa de vida sem recorrência de eventos em indivíduos em prevenção secundária. O modelo foi desenvolvido em 14.259 indivíduos e validado externamente em participantes do REACH da América do Norte e do estudo SMART na Holanda. A estatística-C foi 0,68 (IC 95%: 0,67 – 0,70) no SMART e 0,67 (IC 95%: 0,66 – 0,68) no REACH América do Norte.⁹⁰



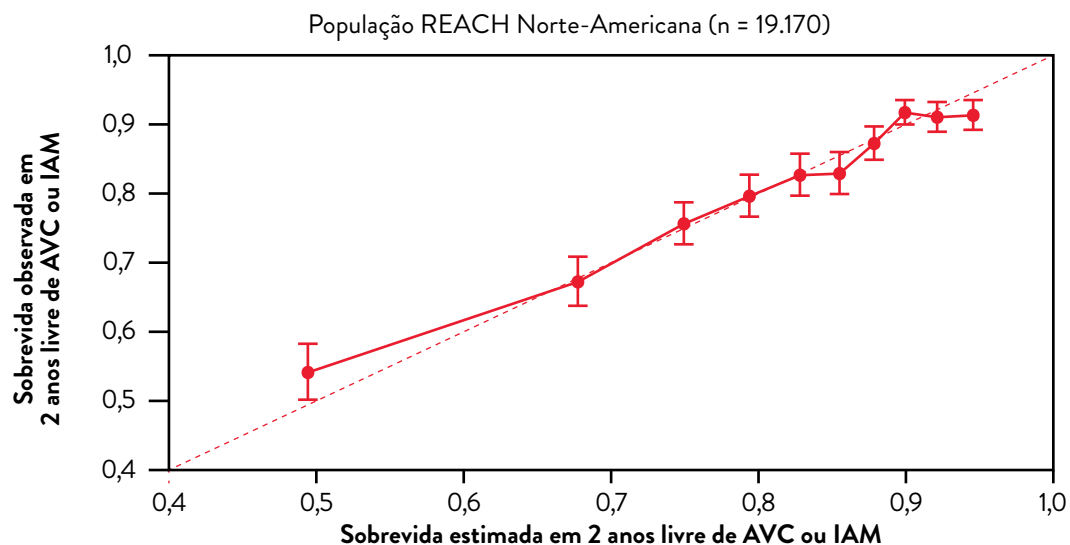


Gráfico 5. Resultados SMART-REACH de sobrevivência sem eventos CVs recorrentes.

SMART-REACH: *Secondary Manifestations of ARterial Disease Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*; **CVs:** cardiovasculares; **IAM:** infarto agudo do miocárdio.

Adaptado de: Kaasenbrood L, et al., 2018.⁹⁰

Recomendações da diretriz europeia

A diretriz de prevenção de doença CV do ESC 2021 e a diretriz do ESC para manejo da pressão arterial elevada e hipertensão de 2024 recomendam a utilização do SCORE e do SCORE2-OP para avaliação de risco de doença CV (recomendação Ib).^{86,91}

A diretriz europeia de prevenção CV de 2021 recomenda a utilização do escore SMART nos indivíduos em prevenção secundária.⁸⁶

Recomendações da diretriz brasileira

A Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular, de 2017, e sua atualização, de 2019, recomendam a utilização do escore de risco global de Framingham para a predição de risco de doença CV em indivíduos em prevenção primária (recomendação Ia).^{1,43}

Limitações dos escores e a individualização do tratamento

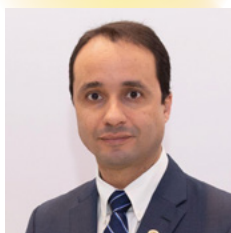
As equações de risco auxiliam na identificação de indivíduos com risco potencialmente maior de eventos CVs, bem como direcionam as metas específicas de tratamento conforme o risco individual. **Até o momento, não há nenhum escore de risco derivado da população brasileira, e as diretrizes atuais recomendam o uso de escores desenvolvidos em outros países e não validados para nossa população.**

Portanto, a estratificação de risco CV na população brasileira deve ser cautelosa, levando em consideração outros fatores de risco e biomarcadores associados.

Esses critérios viabilizam uma abordagem terapêutica personalizada, estabelecendo metas individualizadas de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c, do inglês *low-density lipoprotein cholesterol*) e indicando tratamento intensivo quando necessário. Medicamentos consagrados, como as estatinas, representam uma opção eficaz por seu comprovado benefício CV e perfil de segurança favorável.

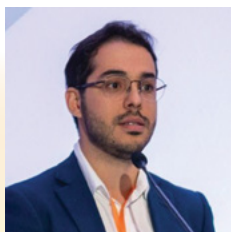
Capítulo 6

O papel das estatinas no tratamento da dislipidemia aterogênica



Prof. Dr. Rodrigo de Oliveira Moreira
CRM/RJ 52-69.011-2 | RQE 24.343

Professor das disciplinas de Fisiologia I e II e chefe das disciplinas de Saúde do Adulto e do Idoso I e II do Centro Universitário de Valença (UNIFAA). Endocrinologista colaborador do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE), no Rio de Janeiro. Doutor em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).



Prof. Dr. Humberto Batista Ferreira
CRM/MG 77.837 | RQE 57.244

Endocrinologista docente da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG). Colaborador do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG).

O principal objetivo no tratamento de um paciente com dislipidemia não deve ser simplesmente a melhora do perfil lipídico, mas sim a redução dos desfechos cardiovasculares (CVs). Esse conceito deve ser o pilar para qualquer médico que se proponha a tratar pacientes com aumento dos níveis de colesterol e/ou triglicérides (TG). Dessa forma, muito mais do que conhecer os efeitos de diferentes medicações sobre as lipoproteínas plasmáticas, o médico deve saber estratificar o risco dos pacientes e, principalmente, conhecer o impacto do tratamento sobre os chamados eventos CVs maiores (MACE, do inglês *major adverse cardiovascular events*). Medicações com robusta evidência científica de redução dos MACE sempre serão a primeira linha do tratamento de pacientes com dislipidemia; e o maior exemplo desses medicamentos são as estatinas.

Conceitos básicos sobre as estatinas

As estatinas são medicamentos que inibem a enzima intracelular denominada de hidroximetil glutaril coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), responsável pela síntese de colesterol pelo hepatócito, e, indiretamente, pela expressão de receptores de lipoproteína de baixa densidade (LDLR, do inglês *low-density lipoprotein receptor*) para o colesterol de LDL (LDL-c, do inglês *low-density lipoprotein cholesterol*). Com o bloqueio da HMG-CoA redutase e da via de síntese das proteínas de ligação de elementos reguladas pelo esterol (SREBPs, do inglês *sterol regulatory element binding proteins*), há maior expressão dos LDLR, com maior absorção de colesterol principalmente pelas células hepáticas, diminuindo assim seus níveis séricos.⁹² Uma vez suprimida a via intracelular de síntese do colesterol, há também uma redução indireta, porém discreta, da síntese da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL, do inglês *very low density lipoprotein*) e dos TG.⁹³

As estatinas exercem benefícios CVs por múltiplos mecanismos, que se manifestam em diferentes prazos. A redução do LDL-c ocorre precocemente, em poucos dias, promovendo também restauração da função endotelial.⁹⁴ Com o uso contínuo, observa-se diminuição da inflamação e da ocorrência de eventos isquêmicos. A longo prazo, há estabilização das placas ateroscleróticas e significativa redução dos MACE.

Eficácia das estatinas

A eficácia das estatinas é comprovada como um dos pilares para a prevenção de doenças CVs, tanto na prevenção primária como na secundária. **O objetivo do tratamento é que o maior número possível de indivíduos potencialmente predispostos a desfechos de gravidades seja tratado e receba intervenção precoce pelo maior tempo possível.** Com esse objetivo, desde os anos 1990, após subanálises do estudo de Framingham, foram criados mecanismos para estimar o risco e promover a prevenção precoce, a fim de reduzir a progressão da doença, promover a reversão parcial da aterosclerose e reduzir os MACE (ver escore de risco global [ERG] mais à frente).

Na prevenção secundária, o uso das estatinas é bem estabelecido para reduzir mortalidade e MACE. Os ensaios clínicos randomizados (ECRs) demonstram consistentemente que a redução do LDL-c reduz o risco de eventos proporcionalmente à queda absoluta dos seus valores, independentemente de outros fatores de risco. Sabe-se que ter níveis baixos de colesterol reduz a probabilidade de doenças CVs em maior percentual após dois a cinco anos de terapia medicamentosa. Metanálises de grandes estudos, como a realizada pelo *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration*, demonstraram que a terapia com estatinas reduz a mortalidade global

entre 10% e 14%, mesmo em indivíduos sem doença CV estabelecida, mas com fatores de risco para eventos CVs.

Além disso, o CTT também demonstrou redução do risco relativo (RR) em 25% das mortes CVs por todas as causas e em 22% o de acidente vascular cerebral (AVC). Outros sete ensaios clínicos estimaram a redução do RR em 30% no número do infarto agudo do miocárdio (IAM) fatal.⁹⁵

Em geral, o número necessário para tratar (NNT, do inglês *number-needed-to-treat*) para prevenir uma morte por qualquer causa com o uso de estatinas é variável. Em média, quando avaliada a prevenção primária, o NNT foi diferente a depender do risco e do desfecho observado em cada paciente. Quando avaliada a mortalidade por todas as causas em pacientes de baixo risco, o número necessário para reduzir uma morte variou de 250 a 138 pacientes. Quando avaliado em pacientes de alto risco CV, o NNT foi de 20 a 54, de acordo com outros fatores de risco. Na prevenção secundária, o NNT para óbitos de acordo com outros fatores de risco foi de 11 a 53. Já na redução de IAM não fatal, esse valor ficou próximo de 39 pacientes tratados para evitar um evento.^{96,97}

Classificação das estatinas

De modo geral, as estatinas são classificadas, principalmente, de acordo com sua potência na redução do LDL-c. **São consideradas estatinas de alta potência aquelas que promovem redução superior a 50%, enquanto as demais estatinas, com potência de redução inferior a 50%, são consideradas estatinas de potência moderada.** O Quadro 5 abaixo apresenta as principais estatinas divididas por potência.^{1,43}

Quadro 5. Classificação das estatinas de acordo com a potência

Estatinas de alta potência (redução do LDL-c > 50%)	Estatinas de potência intermediária (redução do LDL-c < 50%)
Atorvastatina 40 e 80 mg Rosuvastatina 20 e 40 mg	Atorvastatina 10 e 20 mg Rosuvastatina 5 e 10 mg Sinvastatina 10, 20 e 40 mg Pravastatina 20 e 40 mg Pitavastatina 2 e 4 mg

LDL-c: colesterol de lipoproteína de baixa densidade, do inglês *low-density lipoprotein cholesterol*.

Adaptado de: Précoma DB, *et al.*, 2019.⁴³

Como escolher a estatina para cada paciente?

A definição do tratamento e o tipo de estatina utilizado será pautado na estratificação do risco CV. O capítulo anterior abordou as principais ferramentas de estratificação de risco. Para este capítulo, seguiremos as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), publicadas em 2017¹ e atualizadas em 2019.⁴³ Conforme esses documentos, os pacientes deverão ser classificados em quatro categorias de risco, utilizando o ERG:

Risco muito alto

Os seguintes pacientes são incluídos nessa classificação:

- **Homens ou mulheres com doença aterosclerótica com obstrução $\geq 50\%$** (coronariana, cerebrovascular ou vascular periférica).
- **Com ou sem eventos clínicos.**

Risco alto

São incluídos nessa classificação os seguintes pacientes:

- **Homens com ERG $> 20\%$.**
- **Mulheres com ERG $> 10\%$.**

A presença de condições agravantes de risco pode ser vista no Quadro 6.

Quadro 6. Características determinantes de alto risco CV

- Aterosclerose subclínica documentada por:
 - Ultrassonografia de carótidas com presença de placa.
 - ITB < 0,9.
 - Escore de cálcio arterial coronariano > 100 unidades Agatston.
- Placas ateroscleróticas na angiotomografia coronária.
- Aneurisma de aorta abdominal.
- DRC definido por TFG < 60 mL/min, em fase não dialítica.
- Pacientes com LDL-c \geq 190 mg/dL.
- Diabetes tipos 1 ou 2, com LDL-c entre 70 e 189 mg/dL e presença de ER* ou DASC**.

CV: cardiovascular; **ITB:** índice tornozelo-braquial; **DRC:** doença renal crônica; **TFG:** taxa de filtração glomerular; **LDL-c:** colesterol de lipoproteína de baixa densidade, do inglês *low-density lipoprotein cholesterol*; **ER:** estratificadores de risco; **DASC:** doença aterosclerótica subclínica. *Idade \geq 48 anos no homem e \geq 54 anos na mulher; tempo de diagnóstico de diabetes > 10 anos; histórico familiar de parente de primeiro grau com doença CV prematura (< 55 anos para homem e < 65 anos para mulher); tabagismo (pelo menos um cigarro no último mês); hipertensão arterial sistêmica (HAS); síndrome metabólica (SM), de acordo com a *International Diabetes Federation* (IDF); presença de albuminúria > 30 mg/g de creatinina e/ou retinopatia; TFG < 60 mL/min. **Ultrassonografia de carótidas com presença de placa > 1,5 mm; ITB < 0,9; escore de cálcio coronário > 10 unidades Agatston; presença de placas ateroscleróticas na angiotomografia de coronárias.

Adaptado de: Précoma DB, *et al.*, 2019.⁴³

Risco intermediário

- Homens com ERG entre 5% e 20%.
- Mulheres com ERG entre 5% e 10%.

Baixo risco

- Homens com ERG < 5%.
- Mulheres com ERG < 5%.

Uma vez definido o risco CV do paciente, são estabelecidas as metas de tratamento: redução percentual de LDL (para pacientes sem hipolipemiantes) ou meta do LDL-c e do colesterol não-lipoproteína de alta densidade (HDL, do inglês *high density lipoprotein*) (para pacientes em uso de hipolipemiantes). As principais metas terapêuticas são apresentadas na Tabela 4. Caso o paciente apresente risco alto ou muito alto, é importante que as metas terapêuticas sejam avaliadas com mais cautela.

Tabela 4. Redução percentual e metas terapêuticas absolutas do LDL-c e do não-HDL-c para pacientes com ou sem uso de hipolipemiantes

Risco	Sem hipolipemiantes	Com hipolipemiantes	
	Redução (%)	Meta de LDL-c (mg/dL)	Meta de não-HDL-c (mg/dL)
Muito alto	> 50	< 50	< 80
Alto	> 50	< 70	< 100
Intermediário	30 – 50	< 100	< 130
Baixo	> 30	< 130	< 160

LDL-c: colesterol de lipoproteína de baixa densidade, do inglês *low-density lipoprotein cholesterol*; **HDL-c:** colesterol de lipoproteína de alta densidade, do inglês *high-density lipoprotein cholesterol*.

Adaptada de: Précoma DB, et al., 2019.⁴³

Efeitos das estatinas nos níveis de triglicerídeos e do HDL-c

Além da redução do LDL-c, as estatinas também têm efeitos sobre os TG e sobre os níveis do colesterol de HDL (HDL-c). **De maneira geral, o uso de estatinas de alta potência parece levar a uma redução de aproximadamente 10% a 20% nos níveis de TG plasmáticos.** Existem diferentes hipóteses para explicar esse efeito, que parece ser parcialmente determinado por uma infraregulação (*down regulation*) sobre a produção de moléculas de VLDL pelo fígado.⁹³ Além disso, as estatinas parecem ter um potencial discreto, entre 5% e 10%, na elevação do HDL-c. Caso os pacientes não alcancem as metas de controle de LDL-c e não-HDL-c com o uso isolado das estatinas, e a adoção de um estilo de vida saudável acompanhado de perda de peso não ajudar suficientemente no controle glicêmico e na redução de TG, há possibilidade do tratamento a partir de outras abordagens medicamentosas, como:^{41,63-67}

- Monoterapia com ezetimiba.
- Uso combinado de ezetimiba com estatinas.
- Uso combinado de fibratos com estatinas.
- Uso combinado a inibidores de PCSK9.
- Tratamento de hipertrigliceridemia com fibratos.

Eventos adversos associados às estatinas

As estatinas geralmente têm boa tolerabilidade, e seu uso raramente causa complicações graves. No entanto, é importante abordar algumas complicações, como risco de diabetes, efeitos musculoesqueléticos, doenças hepáticas e déficit cognitivo.

Intolerância à glicose

Os mecanismos pelos quais o uso de estatinas induz a hiperglicemia não são totalmente compreendidos, mas os efeitos nos órgãos-alvo e fora do alvo parecem estar envolvidos. O uso crônico de estatinas parece promover um discreto aumento da gliconeogênese hepática, além de prejudicar a via de sinalização da insulina e do transportador de glicose tipo 4 (GLUT-4, do inglês *glucose transporter type 4*), induzindo resistência periférica à ação da insulina e acumulando glicose nas células periféricas.⁹⁸

O tecido estriado esquelético é um dos maiores consumidores da glicose plasmática, e o comprometimento na captação de glicose por esse tecido pode favorecer a hiperglicemia. O GLUT-4 é o transportador responsável pelo transporte de glicose para o meio intracelular, e o uso de estatina pode causar uma diminuição de sua expressão. **Assim, a estatina induz níveis de glicose mais elevados no plasma, devido ao seu papel de resistência à insulina pela fosforilação prejudicada.**

Efeito músculo-esquelético

Um dos eventos adversos (EAs) mais comuns e conhecidos das estatinas é a miopatia, principalmente a mialgia. A prevalência desse sintoma é extremamente variável na literatura, dependendo do tipo de estudo e dos critérios utilizados para avaliação. Em se tratando dos ECRs, a prevalência oscila entre 2% e 10%. O tempo médio de aparecimento de sintomas musculares está principalmente relacionado ao início do uso da medicação, variando de um a seis meses.⁹⁹

Nos pacientes que desenvolvem EAs músculo-esqueléticos, as interações medicamentosas com outros fármacos parecem ser um fator de risco importante. Outros fatores, como idade avançada, índice de massa corporal (IMC) elevado e sexo feminino, podem aumentar o risco desses EAs.

De modo geral, quando a mialgia está relacionada ao uso das estatinas, o padrão clínico é bem típico. Os sintomas tendem a aparecer após o uso da medicação ser iniciado, ocorrendo melhora/resolução clínica completa pouco tempo após a suspensão, e, após a reintrodução do medicamento, há retorno do quadro clínico.

Um dos grandes desafios na prática clínica é diferenciar a intolerância às estatinas de sintomas clínicos similares não associados a seu uso. O termo “intolerância” é utilizado para elevação de creatinofosfoquinase (CPK, do inglês *creatine phosphokinase*) e/ou sintomas musculares. Os mecanismos que desencadeiam seus sintomas e o desenlace da sua patogênese não são bem conhecidos, apesar de alguns estudos em camundongos sugerirem que possa se dar através da redução da coenzima Q10 (CoQ10).

Apesar da via metabólica estar relacionada aos possíveis EAs associados à inibição da CoQ10, sua reposição não é recomendada, e os dados dos estudos que tiveram esse objetivo são conflitantes.

A mialgia causada por estatinas é um diagnóstico diferencial, sendo estabelecido após a exclusão de outras possíveis causas. No caso da mialgia, não há elevação dos valores de CPK. Já quando temos miopatia, os níveis de CPK e aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) se elevam. Efeitos como rabdomiólise são raros, mas podem existir, visto que ensaios clínicos e metanálises demonstraram complicações graves com incidência < 0,01% em todos os pacientes que utilizaram estatinas, especialmente os que apresentam esses EAs sob uso de polifarmácia.

Na presença de mialgia, há recomendações que sugerem utilizar doses menores e intercaladas, a depender do risco CV do paciente, ou suspender o medicamento, com reavaliação de outros fatores causais e reintrodução das estatinas em um segundo momento. Se, mesmo assim, diante de normalidade sérica de marcadores de lesão muscular, as queixas musculares persistirem, é recomendado oferecer outras formas de controle da dislipidemia, avaliando-se o risco CV do paciente em questão.

Todos os grandes ensaios e metanálises que envolvem o uso de estatinas concluíram que o benefício global de seu uso supera o risco associado à possível miopatia.

Câncer

Uma análise realizada envolvendo 14 ECRs com mais de 90 mil pacientes pelo CTT não demonstrou um aumento no risco de câncer nos grupos tratados com estatinas.¹⁰⁰ Essa análise foi posteriormente incrementada (27 estudos com 174 mil pacientes), e **nenhuma associação de estatinas com câncer foi demonstrada.**¹⁰¹

Déficit cognitivo

○ aumento no risco de déficit cognitivo com o uso das estatinas ainda é objeto de grande debate. **Nenhum ECR, mesmo em pacientes idosos, conseguiu confirmar essa associação.** Uma revisão Cochrane avaliou os efeitos das estatinas em indivíduos com demência e identificou quatro estudos com 1.154 participantes.¹⁰² **Nenhum risco ou benefício foi identificado nesse grupo de pacientes.**

As estatinas são medicações seguras e com comprovada eficácia na redução dos MACE, tanto em pacientes de prevenção primária como secundária. Seu uso deve ser pautado, principalmente, na estratificação de risco. Entretanto, mesmo pacientes recebendo estatinas podem apresentar ainda algum risco de eventos CVs – o chamado “risco residual”. Dessa forma, terapias que, em associação com estatina, promovam melhora desse risco residual podem ser necessárias, em especial para pacientes de alto e muito alto risco. Nesse sentido, os próximos capítulos discutirão estratégias para o manejo desse risco residual.

Capítulo 7

Fibratos: evidências e indicações



Prof. Dr. Marcelo Chiara Bertolami

CRM/SP 26.427 | RQE 8.116

Professor e orientador do programa de pós-graduação do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia da Universidade de São Paulo (IDPC-USP). Mestre e doutor em Medicina Aplicada à Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da USP (FSP-USP). Consultor científico da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp).

Embora as estatinas constituam o pilar no tratamento da dislipidemia, com robusta evidência de redução de eventos cardiovasculares (CVs), tanto na prevenção primária quanto secundária, uma parcela relevante de pacientes mantém risco CV elevado, mesmo sob terapia otimizada, fenômeno denominado risco residual. Neste contexto, estudos mostram o papel potencial dos fibratos, particularmente em subgrupos específicos de pacientes com dislipidemia mista (caracterizada por triglicérides [TG] elevados e colesterol de lipoproteína de alta densidade [HDL-c, do inglês *high-density lipoprotein cholesterol*] reduzido), como estratégia complementar na atenuação desse risco.¹⁰³⁻¹⁰⁵

Fatores que contribuem para riscos residuais

Não lipídicos

Presença de inflamação, mau controle de outros fatores de risco, como tabagismo, hipertensão arterial, obesidade, diabetes, entre outros.¹⁰⁵

Lipídicos

Manutenção do aumento do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c, do inglês *low-density lipoprotein cholesterol*) para a faixa de risco do paciente, início tardio da terapia com estatina, aumento da lipoproteína(a) (Lp[a]), baixo HDL-c e aumento da trigliceridemia.¹⁰⁶

A combinação dessas duas últimas situações – baixo HDL-c associado a aumento dos TG séricos (com ou sem aumento do LDL-c) – é um tipo de dislipidemia mista, conhecida como “dislipidemia aterogênica” (DA).^{107,108} Essa designação decorre de sua comprovada capacidade de produzir aumento do risco CV.^{107,108}

Diretrizes internacionais^{64,109} e um *guideline* nacional¹ são unânimes em apontar o **LDL-c como alvo primário no tratamento das dislipidemias, de acordo com a faixa de risco CV do paciente** (Gráfico 6). De modo similar, o não-HDL-c é indicado como meta secundária do tratamento, após a obtenção da meta primária do LDL-c.^{1,64,109,110} Essa fração do colesterol traduz alterações do colesterol contido nas lipoproteínas ricas em TG e no HDL-c.

Intensidade do tratamento para redução de lipídios

Tratamento	Redução média de LDL-c
Estatina de intensidade moderada	≈ 30%
Estatina de alta intensidade	≈ 50%
Estatina de alta intensidade associada a ezetimiba	≈ 65%
PCSK9i	≈ 60%
PCSK9i associado à estatina de alta intensidade	≈ 75%
PCSK9i associado à estatina de alta intensidade e ezetimiba	≈ 85%

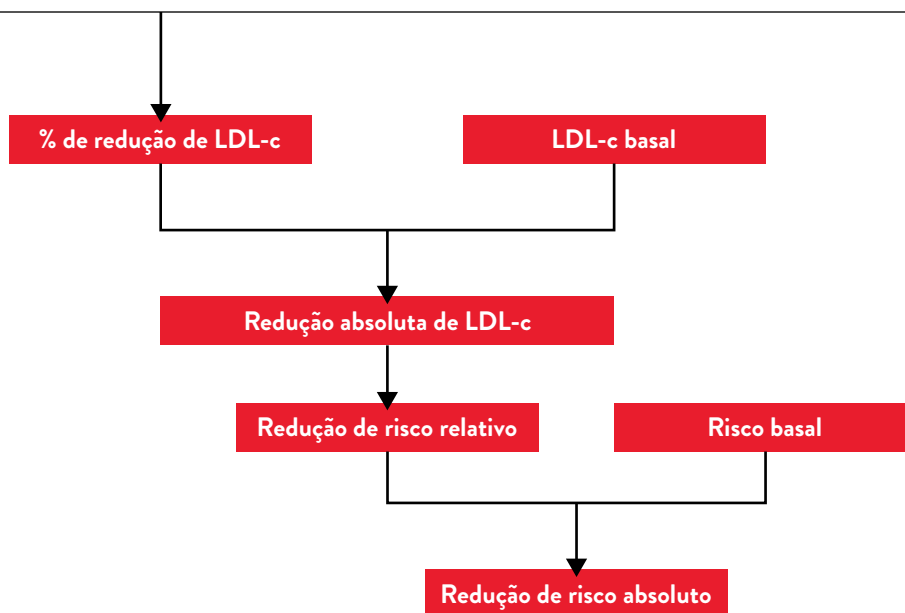


Gráfico 6. Tratamento das dislipidemias com LDL-c como alvo primário em pacientes com alto risco CV.

CV: cardiovascular; **PCSK9i:** inibidor da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9; **LDL-c:** colesterol de lipoproteína de baixa densidade, do inglês, *low-density lipoprotein cholesterol*; **DCVA:** doença cardiovascular aterosclerótica.

Adaptado de: Mach F, et al., 2020.⁶⁴

Os benefícios do tratamento de redução de LDL-c dependem de alguns fatores: a intensidade da terapia deve ser selecionada para alcançar a redução proporcional recomendada de LDL-c com base no risco de DCVA. Multiplicando a redução proporcional de LDL-c pelo seu nível basal, estima-se redução absoluta esperada para LDL-c com o tratamento. Cada redução absoluta de 1,0 mmol/L no LDL-c está associada à redução proporcional de 20% no risco de eventos CVs.

O aumento do não-HDL-c indica risco residual lipídico após o tratamento com estatina para redução do LDL-c, e os fibratos têm sido indicados para o tratamento das dislipidemias que cursam com aumento dos TG e baixo HDL-c, seja em uso isolado,¹¹¹ seja em associação à terapia prévia com estatina,¹¹² à exceção do gemfibrozil.¹¹³ Nessa última situação, os fibratos desempenham um papel na diminuição do risco residual após o tratamento com estatina¹¹⁴ (Gráfico 7).

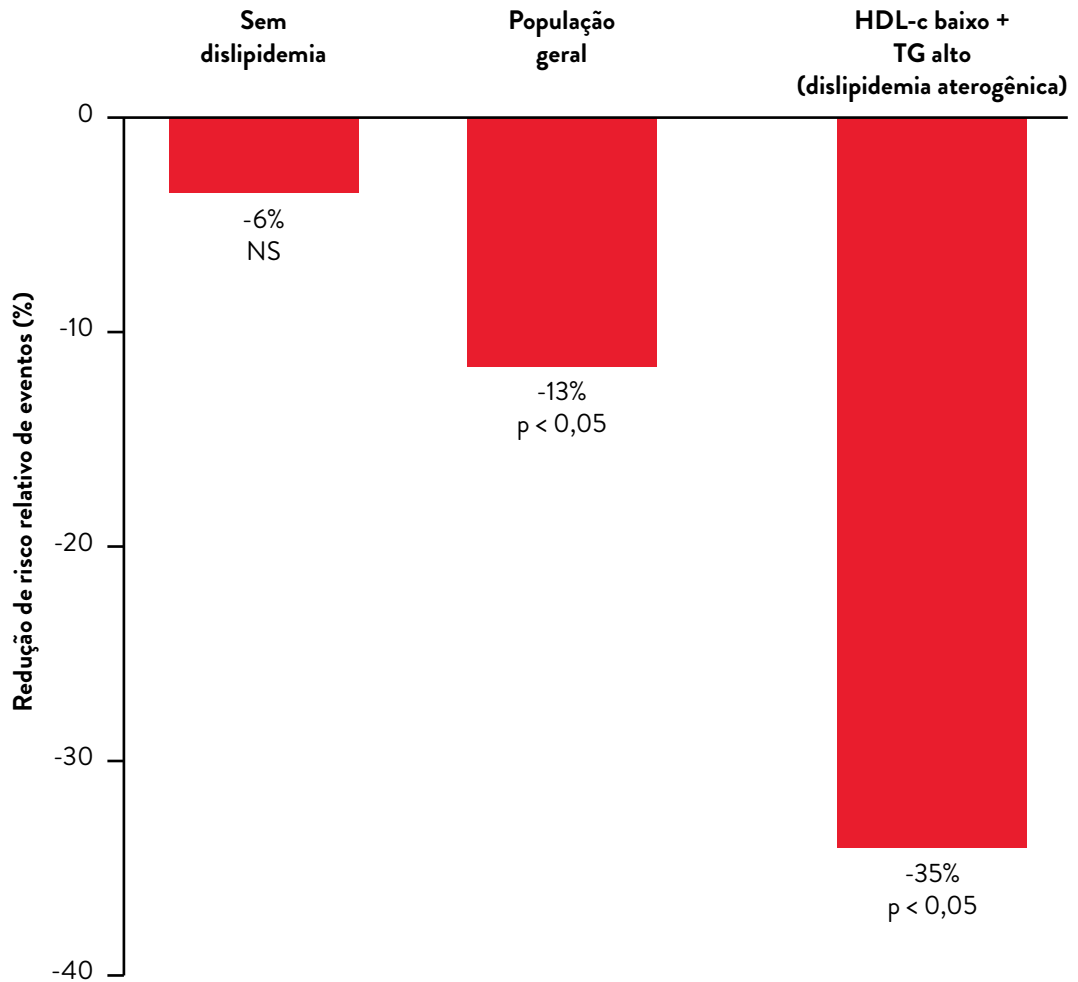


Gráfico 7. Diminuição do risco residual CV de pacientes em tratamento com fibrato.

LDL-c: colesterol de lipoproteína de baixa densidade, do inglês *low-density lipoprotein cholesterol*; TG: triglicérides; CV: cardiovascular; NS: não significativo.

Adaptado de: Tenenbaum A, et al., 2012.¹¹⁴

Estudos clínicos com fibratos

O primeiro estudo que avaliou a ação de um fibrato em eventos CVs foi o **Helsinki Heart Study (HHS)**, que avaliou o gemfibrozil em 4.081 pacientes com dislipidemia.¹¹⁵ O HHS incluiu indivíduos do sexo masculino portadores de dislipidemia primária (não-HDL-c \geq 200 mg/dL) assintomáticos e sem doença CV. O desfecho primário foi infarto agudo do miocárdio (IAM) fatal e não fatal e morte CV, com análises apresentando redução de 34% no grupo que recebeu gemfibrozil em comparação com o grupo que recebeu placebo.

O estudo seguinte foi o **Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT)**, de prevenção secundária, que confirmou os benefícios do gemfibrozil na redução do risco CV em pacientes com doença coronária estabelecida.¹¹⁶

Entretanto, dois estudos que avaliaram eventos CVs com o uso do bezafibrato, o **Bezafibrate Infarction Prevention (BIP)**¹¹⁷ e o **Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction (LEADER)**,¹¹⁸ falharam em demonstrar diminuição do risco CV em comparação com o placebo. As características dos participantes dos dois estudos com o bezafibrato foram semelhantes às do VA-HIT, envolvendo indivíduos em prevenção secundária de doença coronária.

Surgiram algumas possíveis explicações para os resultados diferentes entre os estudos com gemfibrozil e bezafibrato.¹¹⁹ **Maior proporção de pacientes do grupo placebo que receberam medicamentos redutores de lípidos, em comparação aos indivíduos do grupo bezafibrato, explicando os resultados negativos dos estudos BIP e LEADER. Destaca-se também a menor capacidade de reduzir os TG do bezafibrato em comparação com o gemfibrozil (21% de diminuição no BIP e 23,3% no LEADER, enquanto no VA-HIT a redução foi de 31%).** Por outro lado, nos subgrupos de pacientes que apresentavam TG séricos aumentados e HDL-c baixo no estudo BIP, foi evidenciada redução significativa do desfecho primário, de 41,8%, sugerindo que o bezafibrato pode ter efeito benéfico em portadores de DA.

Em 2005, foi publicado o primeiro estudo com o fenofibrato, avaliando eventos CVs, que também foi o **primeiro estudo com fibrato a randomizar exclusivamente portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DM2)**, o **Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD)**.¹²⁰ Esse estudo randomizou 9.795 portadores de DM2, os quais não tomavam estatina no momento da inclusão no estudo, e teve como desfecho primário

a morte CV ou IAM não fatal. Os resultados mostraram não haver benefício CV com o uso do fenofibrato em comparação com o placebo: redução não significativa de 11% do desfecho primário. Ao final do estudo, sugeriu-se que os efeitos benéficos do fenofibrato foram mascarados pelo número quase duas vezes maior do uso de agentes hipolipemiantes (particularmente estatinas) pelo grupo placebo do que pelo grupo que recebeu o medicamento ativo (36% vs.19%).

O estudo seguinte com o fenofibrato para avaliação de eventos CVs foi o **Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD-Lípides)**, que tinha o objetivo de **mostrar os benefícios adicionais do fenofibrato quando associado a uma estatina em portadores de DM2**.¹²¹ Entretanto, os resultados não mostraram diferença significativa no desfecho primário ao comparar o grupo que recebeu placebo com o que recebeu fenofibrato. Contudo, como no estudo BIP, houve redução substancial do risco de eventos CVs (28,6%) no subgrupo de pacientes que apresentavam HDL-c baixo (≤ 34 mg/dL) e aumento dos TG (≥ 204 mg/dL).

Em 2017, foi publicada a continuação do estudo ACCORD-Lípides, o **ACCORD Follow-On (ACCORDION)**.¹²² Durante o período de acompanhamento, de 9,7 anos, **os principais resultados não foram diferentes daqueles do estudo primário**. Entretanto, embora apenas 4,3% dos pacientes tenham mantido o fenofibrato após o encerramento do estudo original, **os benefícios CVs foram mantidos no grupo que originalmente recebeu o fenofibrato e apresentava DA, sugerindo que os benefícios pelo uso do fármaco somente são evidenciados naqueles que realmente necessitam de tratamento adicional ao uso prévio da estatina**.

Metanálises e revisões sistemáticas dos estudos que envolveram fibratos provaram que **estes reduziram o risco CV em portadores de DA ou síndrome metabólica (SM)**, sugerindo que os benefícios CVs por esse grupo de fármacos somente são evidenciados naqueles que apresentam o tipo de dislipidemia caracterizada por aumento dos TG e diminuição do HDL-c, comumente encontrado em portadores de DM2, resistência à insulina e/ou SM.¹²³⁻¹³⁰

Evidências com fibratos no mundo real

O primeiro estudo de vida real com o fenofibrato, o **Three-City Study**, foi publicado em 2015¹³¹ e trata-se de um estudo prospectivo de coorte que envolveu 7.484 idosos.

○ estudo comparou a ocorrência de eventos CVs maiores (MACE, do inglês *major adverse cardiovascular events*) (como doença coronária e acidente vascular encefálico [AVE]) em pacientes tratados com fibratos, estatinas ou terapia não redutora de lípidos. **Ambos os grupos – estatinas e fibratos – apresentaram diminuição de aproximadamente 30% do risco de AVE em comparação com o grupo placebo.**

○ estudo *Effectiveness of Fenofibrate Therapy in Residual Cardiovascular Risk Reduction in the Real World Setting (ECLIPSE-REAL)*¹³² teve o delineamento baseado no ACCORD-Lípidos, mas foi adaptado, considerando aprendizados após a falha desse estudo em mostrar benefícios adicionais da combinação de fenofibrato e estatinas.

○ ECLIPSE-REAL avaliou uma coorte coreana de **adultos portadores de SM, selecionando os candidatos mais apropriados para receber terapia com fenofibrato.** ○ desfecho primário foi a ocorrência de MACE, incluindo doença coronária, AVE e morte CV, que foram comparados entre os grupos que receberam estatina + fenofibrato vs. o grupo que recebeu estatina isoladamente (Gráfico 2). **Os resultados mostraram que, no grupo que recebeu a medicação associada, houve redução significativa do MACE, de 23%, enquanto no subgrupo composto de portadores de DA a redução foi de 36%.**¹³²

Possíveis mecanismos de ação dos benefícios proporcionados pelos fibratos

A primeira atividade na modificação do perfil lipídico proporcionada pelos fibratos depende da taxa sérica basal dos TG – taxas mais altas levam a maior eficácia dos fibratos na diminuição dos TG.^{133,134} Mesmo o aumento do HDL-c proporcionado pelo fenofibrato é mais pronunciado em portadores de hipertrigliceridemia.¹³⁵ Além disso, o fenofibrato leva à mudança do perfil das partículas de LDL, de menores e mais densas (mais aterogênicas) a um perfil com maior concentração das partículas maiores e menos densas (menos aterogênicas).¹³⁶

Tem sido demonstrado que os fibratos têm propriedades anti-inflamatórias; independentemente de sua capacidade de influenciar o perfil lipídico, a terapia com fenofibrato levou à redução de marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo e aumento das taxas de adiponectina, particularmente em portadores de SM.^{137,138}

Indicações de fibratos

- Em **casos de hipertrigliceridemia grave**, para prevenção de episódios de pancreatite.¹²⁹
- Particularmente o fenofibrato, pelo maior número de evidências, e à exceção do gemfibrozil, para a **redução do risco residual após tratamento com estatinas nos portadores de DA e nos quais há manutenção do não-HDL-c fora da meta recomendada por diretrizes**, visando à prevenção de eventos CVs e doença arterial periférica (DAP).^{119,139,140}
- Particularmente o fenofibrato, para a **prevenção do aparecimento ou da piora de complicações microvasculares** (retinopatia, albuminúria) observadas em portadores de DM2.^{140,141}
- Podem ser combinados à ezetimiba para **maior redução dos TG, do LDL-c e do não-HDL-c e aumento do HDL-c**.^{142,143}

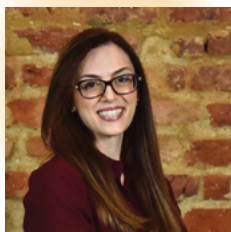
Estatinas e fibratos combinados

Os fibratos desempenham importante papel na redução do risco CV, da pancreatite aguda e, em portadores de DM2, das complicações macro e microvasculares. Podem ser utilizados isoladamente ou em associação com outros hipolipemiantes, particularmente com as estatinas (exceto o gemfibrozil), para tratamento do risco residual que pode permanecer após o uso das estatinas.

As evidências do papel potencial e estratégico dessa combinação no manejo da dislipidemia são consolidadas, ainda que as pesquisas já representem opções inovadoras e terapias gênicas para revolucionar o tratamento. Essas abordagens buscam não apenas aprimorar o controle lipídico, mas também reduzir significativamente o risco CV dos pacientes com dislipidemia.³⁰

Capítulo 8

Terapias avançadas e futuras



Dra. Viviane Zorzanelli Rocha Giraldez

CRM/SP 92.506 | RQE 67.678

Médica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Incor-HC-FMUSP). Cardiologista molecular do Grupo Fleury Medicina e Saúde.

Embora os fármacos convencionais, como estatinas e fibratos, em monoterapia ou em combinação, demonstrem eficácia no tratamento da dislipidemia e na redução de eventos cardiovasculares (CVs), a prevalência dessa condição continua a aumentar nos últimos anos. Diante disso, outros medicamentos têm sido alvo de extensa pesquisa:

Os primeiros, dirigidos à inibição da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), foram anticorpos monoclonais, e, mais recentemente, a terapia dirigida ao ácido ribonucleico (RNA, do inglês *ribonucleic acid*) mensageiro (RNAm) da PCSK9, ambos tratamentos potentes na redução do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c, do inglês *low-density lipoprotein cholesterol*).

A PCSK9 se tornou um foco de interesse no tratamento hipolipemiante desde que estudos genéticos demonstraram que indivíduos com variantes de ganho de função no gene da PCSK9 apresentavam fenótipo de hipercolesterolemia,¹⁴⁴ e, por outro lado, indivíduos com variantes de perda de função apresentavam concentrações mais baixas de LDL-c e redução no risco de doença arterial coronariana (DAC).¹⁴⁵

Secretada pelo fígado, a PCSK9 se liga ao complexo formado pelo receptor de LDL (LDLR, do inglês *low-density lipoprotein receptor*) e pela LDL, o qual é internalizado e degradado por lisossomos, resultando na degradação do LDLR e, portanto, na redução da depuração de partículas de LDL pelo fígado, com consequente aumento das concentrações plasmáticas de LDL-c. Portanto, a inibição de PCSK9 resulta em:⁶²

- Redução da degradação dos LDLR.
- Aumento da depuração hepática das partículas de LDL.
- Redução das concentrações plasmáticas de LDL-c.

Anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais inibidores da PCSK9 são capazes de reduzir o LDL-c em aproximadamente 60% – tanto em monoterapia quanto em associação com estatina –, e com perfil de segurança favorável. Os estudos clínicos que avaliaram os inibidores de PCSK9, evolocumabe e alirocumabe, *Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk* (FOURIER)¹⁴⁶ e *Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab* (ODYSSEY OUTCOMES),¹⁴⁷ respectivamente, **demonstraram redução significativa de eventos CVs em indivíduos com antecedente de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) estabelecida e em pacientes pós-síndrome coronariana aguda, já em tratamento com estatina em dose máxima tolerada.**

O estudo FOURIER incluiu 27.564 pacientes com DCVA e LDL-c ≥ 70 mg/dL em terapia com estatina, os quais foram randomizados para evolocumabe ou placebo por via subcutânea. Após redução média do LDL-c em cerca de 60% no grupo que recebeu evolocumabe, a mediana basal de LDL-c passou de 92 mg/dL para 30 mg/dL¹⁴⁶ (Gráfico 8).

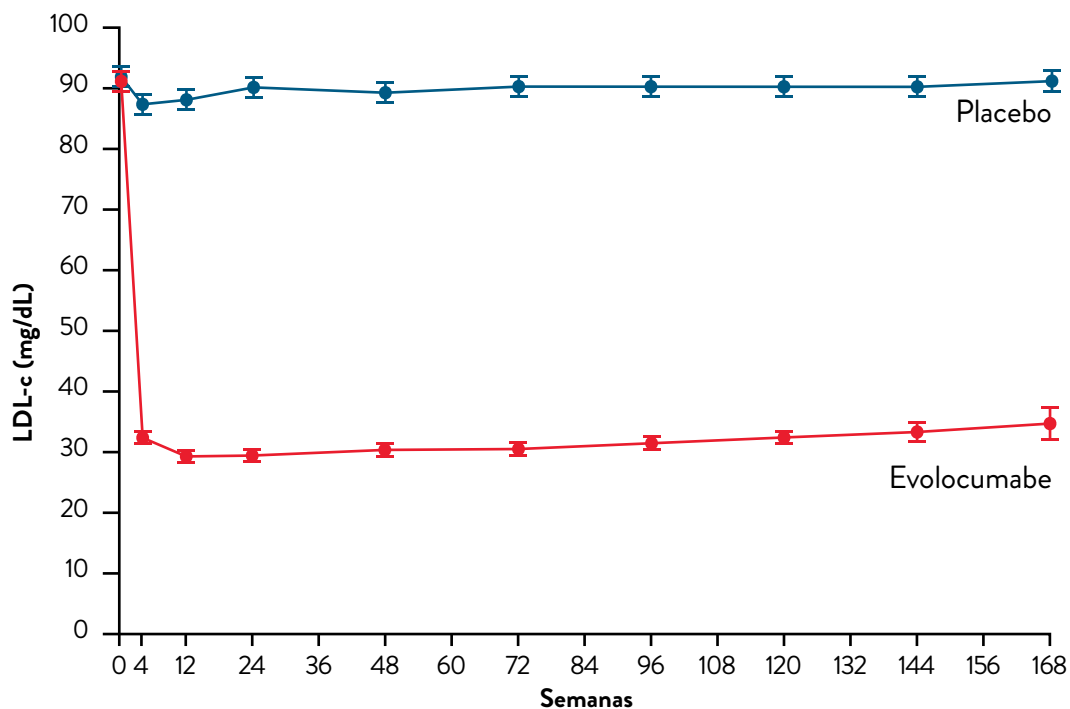


Gráfico 8. Redução de LDL-c no tratamento com evolocumabe.

LDL-c: colesterol de lipoproteína de baixa densidade (do inglês, *low-density lipoprotein cholesterol*).

Adaptado de: Sabatine MS, *et al.*, 2017.¹⁴⁶

Em uma mediana de seguimento de 2,2 anos, a terapia com evolocumabe reduziu significativamente o risco do desfecho primário composto em comparação com placebo (razão de risco [HR, do inglês *hazard ratio*]: 0,85; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,79–0,92; $p < 0,001$), sem diferença significativa entre os grupos quanto a eventos adversos (EAs), a não ser reações no local de injeção, mais comuns no grupo evolocumabe (2,1% vs. 1,6%).¹⁴⁶

Mais recentemente, o FOURIER *Open-Label Extension* (FOURIER-OLE), um estudo de extensão aberto do FOURIER, reuniu 6.635 pacientes do estudo original para receber evolocumabe por um período de extensão, sendo 3.355 e 3.280 indivíduos provenientes dos grupos originais de evolocumabe e placebo, respectivamente. A mediana de seguimento no FOURIER-OLE foi de cinco anos, com a exposição máxima ao evolocumabe de 8,4 anos, considerando o estudo original e o de extensão.¹⁴⁸

Em 12 semanas, a mediana de LDL-c era de 30 mg/dL e o risco de eventos CVs foi 15% mais baixo nos pacientes originalmente randomizados para evolocumabe em relação aos pacientes do grupo placebo, no estudo original.¹⁴⁸ Esse resultado sugere que a redução do LDL-c a longo prazo diminui, adicionalmente, o risco de eventos CVs em comparação ao início tardio do tratamento.¹⁴⁸

O estudo ODYSSEY OUTCOMES foi um ensaio clínico randomizado (ECR), duplo-cego e controlado por placebo, que avaliou a eficácia do alirocumabe na redução de eventos CVs em pacientes que apresentaram síndrome coronariana aguda entre um e 12 meses anteriores ao estudo. Foram incluídos 18.924 pacientes também em dose máxima tolerada de estatina. Houve uma redução de 15% no risco de eventos CVs maiores (MACE, do inglês *major adverse cardiovascular events*) no grupo que recebeu alirocumabe, em comparação ao placebo (HR: 0,85; IC 95%: 0,78–0,93; $p < 0,001$). A taxa de EAs foi semelhante entre os grupos, com a reação no local da injeção como o único EA mais comum no grupo que usou alirocumabe (3,8% vs. 2,1%).¹⁴⁷

RNA de interferência

A inclisirana é um pequeno RNA de interferência (siRNA, do inglês *small interference RNA*) que silencia o RNAm da PCSK9. Apresenta-se conjugada a uma molécula de N-acetilgalactosamina (GalNAc) que se liga ao receptor asialoglicoproteico, encontrado quase exclusivamente na superfície dos hepatócitos, o que torna a captação hepática da inclisirana mais eficiente e específica. Com o silenciamento sustentado do RNAm da PCSK9 no fígado, a inclisirana reduz a síntese da PCSK9 e, por conseguinte, as concentrações de LDL-c.¹⁴⁹

O programa ORION incluiu diversos estudos clínicos com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da inclisirana em indivíduos com hipercolesterolemia familiar (HF) e/ou DAC, ou em indivíduos de alto risco CV.

Na análise conjunta dos estudos ORION 9, 10 e 11, a inclisirana, administrada por via subcutânea no dia um, dia 90 e a cada seis meses até 540 dias, reduziu o LDL-c em 50,7% em relação ao placebo, com perfil de segurança favorável, destacando-se apenas reações no local de injeção, em geral leves¹⁵⁰ (Gráfico 9).

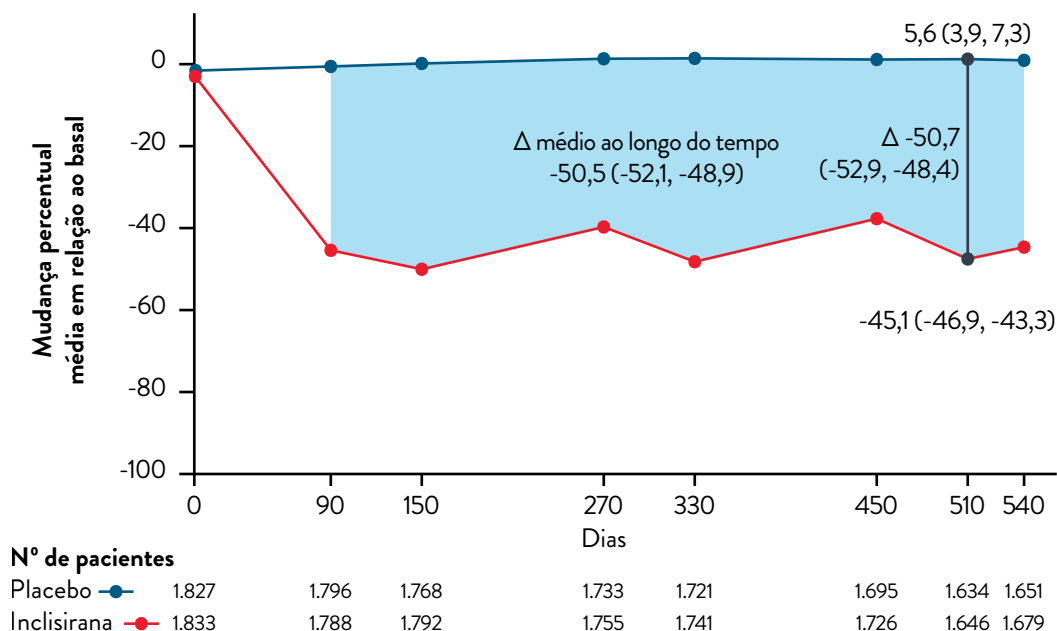


Gráfico 9. Mudança absoluta no LDL-c ao longo do tempo.

LDL-c: colesterol de lipoproteína de baixa densidade (do inglês, *low-density lipoprotein cholesterol*).

Adaptado de: Wright RS, et al., 2021.¹⁵⁰

No ORION 8, um estudo de extensão aberto com exposição cumulativa média ao tratamento de 3,7 anos e máxima de 6,8 anos, a inclisirana manteve uma redução do LDL-c de cerca de 50%, sem atenuação do efeito e sem a identificação de novos EAs.¹⁵¹

Uma análise exploratória dos estudos ORION 9, 10 e 11 demonstrou redução de 26% no risco de MACE no grupo inclisirana,¹⁵² apesar de estudos dedicados à avaliação de desfechos CVs, como o ORION 4, o VICTORION-1 PREVENT e o VICTORION-2 PREVENT ainda estarem em andamento.

Manejo das dislipidemias genéticas

*Hipercolesterolemia familiar*¹⁵³

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma causa monogênica, autossômica dominante, de concentrações de LDL-c muito elevadas. Essa condição é associada a risco aumentado

de DAC prematura, caso não seja tratada. A HF decorre da presença de variantes em genes implicados na captação hepática de partículas de LDL da circulação, em particular o gene LDLR, que codifica o receptor de LDL, mas também nos genes apolipoproteína B (apoB), PCSK9 e proteína 1 adaptadora do receptor de LDL (LDLRAP1, do inglês *low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1*). Como se trata de um quadro genético e que usualmente se caracteriza por níveis altos de LDL-c já na infância, sugere-se que o tratamento medicamentoso seja iniciado precocemente, entre oito e dez anos de idade.

No adulto, recomenda-se o tratamento com estatina de alta potência e em alta dose, com o objetivo de reduzir o LDL-c em pelo menos 50%.¹³¹ As metas absolutas recomendadas variam entre as diretrizes e a depender da presença de fatores de risco ou de DCVA estabelecida, mas em geral são dificilmente atingíveis com monoterapia. Portanto, as combinações de estatina com ezetimibe, um inibidor de absorção de colesterol no intestino e/ou com um dos inibidores de PCSK9, são frequentemente necessárias. A inclusão do ácido bempedoico para alcançar a meta também é uma alternativa possível. Esse agente hipolipemiante atua inibindo a enzima ATP-citrato liase (ACL), envolvida na síntese de colesterol no fígado, com principal indicação para tratamento da hipercolesterolemia, especialmente em pacientes que não toleram estatinas ou não atingem as metas terapêuticas¹⁵⁴ (Gráfico 10).

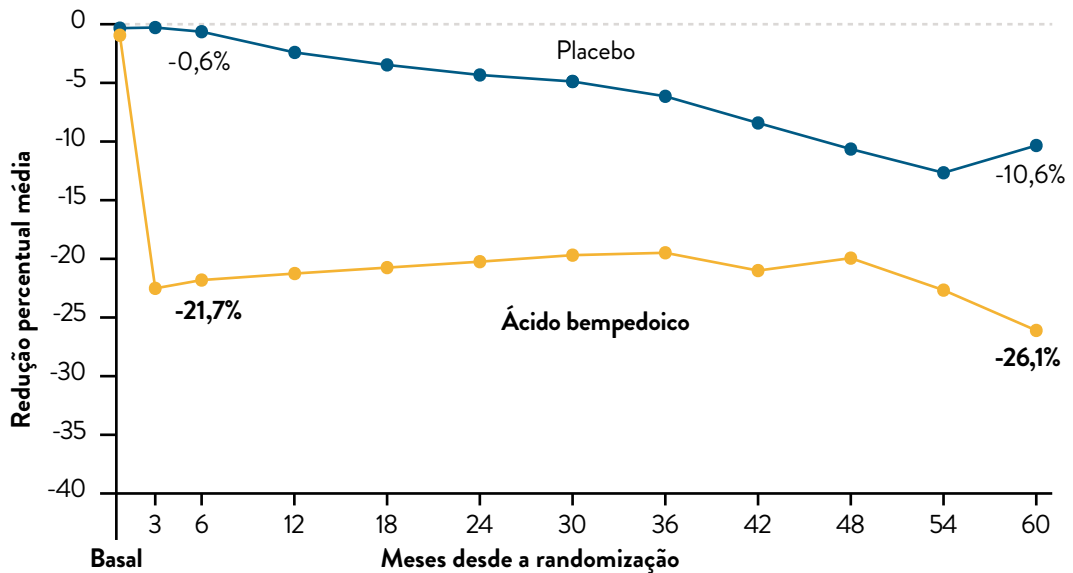


Gráfico 10. Redução do colesterol com uso de ácido bempedoico.

Adaptado de: Nissen SE, et al., 2023.¹⁵⁴

No estudo *Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid (ECT1002) (CLEAR-outcomes)* mostrado no gráfico anterior, um total de 13.970 pacientes que não toleravam ou não desejavam fazer uso de estatina por sintomas adversos foram randomizados para ácido bempedoico ou placebo.¹⁵⁴ Houve redução de LDL-c em 21% e de MACE em 13% no grupo que recebeu ácido bempedoico em comparação a placebo, com perfil de segurança, em geral, favorável.¹⁵⁴

SQF e multifatorial¹⁵⁵

A síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) é uma forma genética rara de hipertrigliceridemia grave, caracterizada por quilomicronemia e risco aumentado de pancreatite aguda. Trata-se de uma condição monogênica autossômica recessiva, que decorre principalmente da presença de variantes bialélicas no gene da lipase lipoproteica (LPL) ou em genes que codificam proteínas associadas à sua atividade. A principal estratégia terapêutica na SQF é a diminuição drástica da ingestão de gordura, restrição que limita a vida dos pacientes e geralmente se associa a baixa adesão.¹⁵⁵

Mais recentemente, novas terapias foram desenvolvidas para o tratamento da hipertrigliceridemia grave, incluindo a SQF. Uma dessas terapias, inclusive já aprovada no Brasil, é a volanesorsena. Trata-se de uma medicação antisentido de segunda geração, que leva à degradação do RNAm da apoC3, e, por conseguinte, à inibição da síntese de apoC3. A atividade da LPL é muito baixa em pacientes com SQF, e, portanto, se a inibição da apoC3 atuasse apenas na via LPL-dependente, a medicação provavelmente seria pouco efetiva. No entanto, em um estudo que incluiu pacientes com SQF e triglicérides (TG) entre 1.406 e 2.083 mg/dL, houve redução das concentrações de TG entre 56% e 86% com a volanesorsena, sugerindo o papel da apoC3 também como reguladora de uma via LPL-independente.¹⁵⁶

Adicionalmente, o estudo clínico de fase três denominado APPROACH comparou volanesorsena e placebo em 66 pacientes com SQF e mostrou redução dos TG em 77% no grupo volanesorsena, em comparação a aumento de 18% no grupo placebo.¹⁵⁷

A síndrome de quilomicronemia multifatorial (SQM) também é uma condição caracterizada por hipertrigliceridemia usualmente grave, mas decorrente de causa oligogênica ou poligênica agravada pela presença de fatores ambientais e doenças concomitantes. A SQM geralmente apresenta boa resposta a mudanças de estilo de vida, controle de fatores de risco e medicamentos redutores de TG.

Outras terapias emergentes

Inibidores da ANGPTL3

- **Mecanismo:** inibem a proteína 3 semelhante à angiopoietina (ANGPTL3, do inglês *angiopoietin-like protein 3*), inibidor da LPL e da lipase endotelial (LE), sendo capazes de reduzir as concentrações de TG e outros lípides.
- **Abordagem terapêutica:**
 - **Anticorpos monoclonais:** evinacumabe é um anticorpo monoclonal que inibe a ANGPTL3 e demonstrou redução significativa de TG e LDL-c em estudos clínicos.
 - **Potencial terapêutico:** evinacumabe reduziu o LDL-c em aproximadamente 50% em pacientes com HF homozigótica¹⁵⁸ e foi aprovado para uso nesses pacientes.

Inibidores da CETP

- **Mecanismo:** a proteína de transferência do éster de colesterol (CETP, do inglês *cholesteryl ester transfer protein*) facilita a transferência de colesterol entre lipoproteínas.
- **Terapia em avaliação:**
 - **Obicetrapibe:** inibidor de CETP seletivo, oral, capaz de reduzir o LDL-c, a apoB e a lipoproteína(a) (Lp[a]) e aumentar o HDL-c, quando adicionado às estatinas.¹⁵⁹
- **Status clínico:** grandes estudos para avaliar a eficácia em desfechos CVs ainda são necessários.

Inibidores de Lp(a)¹⁶⁰

- **Mecanismo:** reduzem as concentrações plasmáticas de Lp(a), um fator de risco aparentemente independente para doenças CVs.
- **Terapias em avaliação:**
 - **Olpasiran, zerlasiran e lepodisiran:** utilizam RNA de interferência (RNAi) para reduzir os níveis de Lp(a).
 - **Pelacarsen:** oligonucleotídeo antissentido que diminui a síntese de Lp(a) pelo fígado e suas concentrações plasmáticas.

- **Muvalaplin:** pequena molécula administrada oralmente que inibe a interação entre a apo(a) e apoB, inibindo a formação da Lp(a).
- **Status clínico:** redução de Lp(a) entre 65% e 98%, com algumas dessas terapias já sendo avaliadas em estudos de desfecho CV.¹⁶⁰

Inibidores de apoC3^{161,162}

- **Mecanismo:** a apoC3 regula negativamente a LPL, afetando o metabolismo dos TG.
- **Terapias em avaliação:**
 - **Olezarsen:** é um oligonucleotídeo antissentido dirigido contra o RNAm da apoC3, alvo geneticamente validado para redução de TG.¹⁶²
 - **Status clínico:** em pacientes com hipertrigliceridemia moderada e em SQF, olezarsen foi capaz de reduzir significativamente os níveis de TG.^{161,162}
 - **Plozasiran:** RNAi dirigido contra a apoC3.¹⁶³
 - **Status clínico:** em pacientes com hiperlipidemia mista, o plozasiran foi capaz de reduzir os níveis de TG.¹⁶³

Terapias hipolipemiantes na redução do risco CV

A compreensão progressiva do relevante papel do LDL-c na fisiopatologia da aterosclerose, bem como o entendimento de que a diminuição de suas concentrações se associa proporcionalmente à redução de desfechos CVs, alavancou o desenvolvimento de novas terapias hipolipemiantes, como os inibidores de PCSK9. Mais recentemente, estudos genéticos revelaram outros potenciais alvos terapêuticos com funções importantes no metabolismo lipídico e possível impacto CV. Nessa linha, estão em andamento estudos com diferentes medicações como inibidores de ANGPTL3 e apoC3 e redutores de Lp(a).

Dentre os focos prioritários de investigação, destaca-se a dislipidemia associada ao diabetes *mellitus* (DM). Evidências mostram que a DCVA apresenta progressão acelerada em pacientes com DM, sendo a coexistência de complicações microvasculares, como nefropatia e retinopatia diabéticas, fatores agravantes do risco CV. Diante desse cenário, **é fundamental não apenas o avanço na pesquisa clínica, mas a implementação de estratégias terapêuticas personalizadas para pacientes com DM tipo 2 (DM2) e dislipidemia, visando à redução efetiva das complicações macro e microvasculares.**⁶⁵

Considerações finais

A dislipidemia representa um dos principais fatores de risco modificáveis para doenças cardiovasculares (CVs), promovendo profundo impacto na morbimortalidade em todo o mundo. Seu complexo metabolismo envolve alterações nas lipoproteínas, como lipoproteína de baixa densidade (LDL, do inglês *low-density lipoprotein*), lipoproteína de alta densidade (HDL, do inglês *high-density lipoprotein*) e triglicérides (TG), que, por sua vez, desempenham diferentes papéis na formação da placa aterosclerótica e na inflamação vascular. **A interação entre dislipidemia e aterosclerose é influenciada por fatores genéticos, ambientais e metabólicos, sendo a resistência à insulina e a obesidade componentes importantes nessa relação.**^{164,165}

A estratificação de risco CV é importante para orientar intervenções personalizadas, garantindo que pacientes de alto risco recebam um tratamento mais rigoroso. As estatinas continuam sendo a base da terapia, com ampla evidência de redução de eventos CVs, enquanto os fibratos são estratégias adjuvantes importantes, especialmente em casos de hipertrigliceridemia e HDL baixo. Além disso, terapias inovadoras, como os inibidores de pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), revolucionaram o manejo de pacientes com dislipidemias refratárias ou genéticas, oferecendo reduções significativas no colesterol de LDL (LDL-c, do inglês *low-density lipoprotein cholesterol*).^{30,166}

Pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) merecem atenção ainda mais personalizada, pois a dislipidemia aterogênica (DA) nessa população – caracterizada por TG elevados, colesterol de HDL (HDL-c, do inglês *high-density lipoprotein cholesterol*) baixo e LDL-c pequenas e densas – acelera complicações micro e macrovasculares, incluindo a retinopatia diabética. Portanto, o manejo deve ser multifatorial, combinando controle glicêmico, terapia hipolipemiante e modificações no estilo de vida.¹⁶⁶

Como resultado, diversos fármacos com mecanismos de ação inovadores têm sido descobertos, oferecendo novos alvos terapêuticos e potencial para contribuir de forma significativa na redução de eventos CVs. À medida que a medicina avança, novas terapias promissoras, como silenciamento gênico e abordagens anti-inflamatórias, surgem no horizonte, ampliando as possibilidades de tratamento e controle dos lípidos ainda mais eficaz.³⁰

Referências

1. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2001;77(Suppl. 3):1-48.
2. Suh SH, Kim SW. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: an updated overview. *Diabetes Metab J.* 2023;47(5):612–29.
3. Kaplan H, Thompson RC, Trumble BC, Wann LS, Allam AH, Beheim B, *et al.* Coronary atherosclerosis in indigenous South American Tsimane: a cross-sectional cohort study. *Lancet.* 2017;389(10080):1730–9.
4. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, *et al.*; Atherosclerosis Risk in Communities Study Group. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 2001;104(10):1108–13.
5. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, *et al.*; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013;34(45):3478–90a.
6. Heidemann BE, Koopal C, Baass A, Defesche JC, Zuurbier L, Mulder MT, *et al.* Establishing the relationship between familial dysbetalipoproteinemia and genetic variants in the APOE gene. *Clin Genet.* 2022;102(4):253–61.
7. Koopal C, Marais AD, Visseren FL. Familial dysbetalipoproteinemia: an underdiagnosed lipid disorder. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(2):133–9.
8. Paquette M, Bernard S, Paré G, Baass A. Dysbetalipoproteinemia: differentiating multifactorial remnant cholesterol disease from genetic ApoE deficiency. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2022;107(2):538–48.
9. Khetarpal SA, Rader DJ. Triglyceride-rich lipoproteins and coronary artery disease risk: new insights from human genetics. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2015;35(2):e3–9.
10. Toth PP. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2016;12:171–83.

11. Tasdighi E, Adhikari R, Almaadawy O, Leucker TM, Blaha MJ. LP(a): structure, genetics, associated cardiovascular risk, and emerging therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2024;64:135–57.
12. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(5):470–7.
13. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) levels, LPA risk genotypes, and increased risk of heart failure in the general population. *JACC Heart Fail.* 2016;4(1):78–87.
14. Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF, *et al.*; European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition–Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiol.* 2018;3(7):619–27.
15. Maranhão RC, Carvalho PO, Strunz CC, Pileggi F. Lipoprotein (a): structure, pathophysiology and clinical implications. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(1):76–84.
16. Dentali F, Gessi V, Marcucci R, Gianni M, Grandi AM, Franchini M. Lipoprotein(a) as a risk factor for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43(6):614–20.
17. Miles LA, Fless GM, Levin EG, Scanu AM, Plow EF. A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein(a). *Nature.* 1989;339(6222):301–3.
18. Kuijpers MJ, Gilio K, Reitsma S, Nergiz-Unal R, Prinzen L, Heeneman S, *et al.* Complementary roles of platelets and coagulation in thrombus formation on plaques acutely ruptured by targeted ultrasound treatment: a novel intravital model. *J Thromb Haemost.* 2009;7(1):152–61.
19. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, *et al.* Use of lipoprotein(a) in clinical practice: a biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2019;13(3):374–92.
20. Enkhmaa B, Petersen KS, Kris-Etherton PM, Berglund L. Diet and Lp(a): does dietary change modify residual cardiovascular risk conferred by Lp(a)? *Nutrients.* 2020;12(7):2024.
21. Cao J. Understanding lipoprotein(a) testing: ask the expert [internet] [acesso em 5 maio 2025]. Disponível em: <https://myadlm.org/cln/articles/2018/november/understanding-lipoprotein-a-testing>.

22. Alves-Bezerra M, Cohen DE. Triglyceride metabolism in the liver. *Compr Physiol*. 2017;8(1):1–8.
23. Adiamah A, Psaltis E, Crook M, Lobo DN. A systematic review of the epidemiology, pathophysiology and current management of hyperlipidaemic pancreatitis. *Clin Nutr*. 2018;37(6 Pt. A):1810–22.
24. Echevarría AB, Corbo MJA, Muñoz-Grijalvo O, Díaz-Díaz JL. Familial chylomicronemia: new perspectives. *Clin Investig Arterioscler*. 2024;36(Suppl 2):S18–24.
25. Izar MCO, Fonseca FAH. Novel therapeutics for familial chylomicronemia syndrome. *Curr Atheroscler Rep*. 2025;27(1):51.
26. Wang Z, Cao L, Su Y, Wang G, Wang R, Yu Z, *et al*. Specific macrothrombocytopenia/hemolytic anemia associated with sitosterolemia. *Am J Hematol*. 2014;89(3):320–4.
27. Jiang CX, Yang G, Shi LP, Su PY. Homozygous phytosterolemia and a literature review: a case report. *World J Clin Cases*. 2025;13(10):101935.
28. Kajani S, Curley S, McGillicuddy FC. Unravelling HDL-looking beyond the cholesterol surface to the quality within. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1971.
29. Giammanco A, Noto D, Barbagallo CM, Nardi E, Caldarella R, Ciaccio M, *et al*. Hyperalphalipoproteinemia and beyond: the role of HDL in cardiovascular diseases. *Life (Basel)*. 2021;11(6):581.
30. Abbasi S, Khan A, Choudhry MW. New insights into the treatment of hyperlipidemia: pharmacological updates and emerging treatments. *Cureus*. 2024;16(6):e63078.
31. Liu T, Zhao D, Qi Y. Global trends in the epidemiology and management of dyslipidemia. *J Clin Med*. 2022;11(21):6377.
32. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol. *Nature*. 2020;582(7810):73–7.
33. Martin SS, Aday AW, Allen NB, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, *et al*. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Committee. 2025 Heart Disease and Stroke Statistics: a report of US and global data from the American Heart Association. *Circulation*. 2025;151(8):e41–660.
34. Lotufo PA, Santos RD, Sposito AC, Bertolami M, Rocha-Faria Neto J, Izar MCO, *et al*. Self-reported high-cholesterol prevalence in the Brazilian population: analysis of the 2013 National Health Survey. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(5):411–6.

35. de Sá ACMGN, Gomes CS, Moreira AD, Velasquez-Melendez G, Malta DC. Prevalence and factors associated with self-reported diagnosis of high cholesterol in the Brazilian adult population: National Health Survey 2019. *Epidemiol Serv Saúde*. 2022;31(Spe1):e2021380.
36. Santos RD, Bensenor IM, Pereira AC, Lotufo PA. Dyslipidemia according to gender and race: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Clin Lipidol*. 2016;10(6):1362–8.
37. de Sá ACMGN, Machado ÍE, Bernal RTI, Malta DC. Factors associated with high LDL-cholesterol in the Brazilian adult population: National Health Survey. *Cien Saúde Colet*. 2021;26(2):541–53.
38. Faria-Neto JR, Yarleque C, Vieira LF, Sakane EN, Santos RD. Challenges faced by patients with dyslipidemia and systemic arterial hypertension in Brazil: a design of the patient journey. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):237.
39. Santos RD, Ray KK, de Bacquer D, Jennings C, Kotseva K, Rydén L, *et al.*; INTERASPIRE Investigators. Frequency of residual combined dyslipidemia and hypertriglyceridemia in patients with coronary heart disease in 13 countries across 6 WHO regions: results from INTERASPIRE. *Atherosclerosis*. 2025;405:119215.
40. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Averna M, *et al.* Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2021;42(47):4791–806.
41. Ponte-Negretti CI, Wyss FS, Piskorz D, Santos RD, Villar R, Lorenzatti A, *et al.* Latin American Consensus on management of residual cardiometabolic risk. A consensus paper prepared by the Latin American Academy for the Study of Lipids and Cardiometabolic Risk (ALALIP) endorsed by the Inter-American Society of Cardiology (IASC), the International Atherosclerosis Society (IAS), and the Pan-American College of Endothelium (PACE). *Arch Cardiol Mex*. 2022;92(1):99–112.
42. Plana N, Ibarretxe D, Cabré A, Ruiz E, Masana L. Prevalence of atherogenic dyslipidemia in primary care patients at moderate – very high risk of cardiovascular disease. *Cardiovascular risk perception*. *Clin Investig Arterioscler*. 2014;26(6):274–84.
43. Précoma DB, de Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, *et al.* Updated cardiovascular prevention guideline of the Brazilian Society of Cardiology – 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(4):787–891.
44. Berberich AJ, Hegele RA. A modern approach to dyslipidemia. *Endocr Rev*. 2022;43(4):611–53.

45. Ray KK, Ference BA, Séverin T, Blom D, Nicholls SJ, Shiba MH, *et al.* World Heart Federation Cholesterol Roadmap 2022. *Glob Heart.* 2022;17(1):75.
46. Blagov A, Sobenin I, Sukhorukov V, Glanz V, Pleshko E, Orekhov A. Development of dyslipidemia in atherosclerosis and modern approaches to its treatment. *The Heart Surgery Forum.* 2024;27(6):E680-8.
47. Sandesara PB, Virani SS, Fazio S, Shapiro MD. The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk. *Endocr Rev.* 2019;40(2):537–57.
48. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, *et al.* Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primer.* 2019;5(1):56.
49. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2020;41(24):2313–30.
50. Di Pietro N, Formoso G, Pandolfi A. Physiology and pathophysiology of oxLDL uptake by vascular wall cells in atherosclerosis. *Vascul Pharmacol.* 2016;84:1–7.
51. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature.* 2021;592(7855):524–33.
52. Iglesias-Grau J, Garcia-Alvarez A, Oliva B, Mendieta G, García-Lunar I, Fuster JJ, *et al.* Early insulin resistance in normoglycemic low-risk individuals is associated with subclinical atherosclerosis. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):350.
53. Adkar SS, Leeper NJ. Efferocytosis in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2024;21(11):762–79.
54. Xu S, Pelisek J, Jin ZG. Atherosclerosis is an epigenetic disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(11):739–42.
55. Vergallo R, Crea F. Atherosclerotic plaque healing. *N Engl J Med.* 2020;383(9):846–57.
56. Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, Smith SC Jr, Sperling LS, Virani SS, *et al.* Use of risk assessment tools to guide decision-making in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: a special report from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation.* 2019;139(25):e1162–77.
57. Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A, Lambrinou E, Scherrenberg M, Bonnefoy-Cudraz E, *et al.* Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: a report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of

- Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26(14):1534–44.
58. Xiao C, Dash S, Morgantini C, Hegele RA, Lewis GF. Pharmacological targeting of the atherogenic dyslipidemia complex: the next frontier in CVD prevention beyond lowering LDL cholesterol. *Diabetes.* 2016;65(7):1767–78.
 59. Lertwanichwattana T, Rangsri R, Sakboonyarat B. Prevalence and associated factors of uncontrolled hyperlipidemia among Thai patients with diabetes and clinical atherosclerotic cardiovascular diseases: a cross-sectional study. *BMC Res Notes.* 2021;14(1):118.
 60. Goldberg IJ. Clinical review 124: diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):965–71.
 61. Luciani L, Pedrelli M, Parini P. Modification of lipoprotein metabolism and function driving atherogenesis in diabetes. *Atherosclerosis.* 2024;394:117545.
 62. Stoekenbroek RM, Lambert G, Cariou B, Hovingh GK. Inhibiting PCSK9 – biology beyond LDL control. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;15(1):52–62.
 63. Kim S, Subramanian S. Approach to lipid management in the patient with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025;110(6):1740–55.
 64. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, *et al.* 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–88.
 65. Chait A, Eckel RH, Vrablik M, Zambon A. Lipid-lowering in diabetes: an update. *Atherosclerosis.* 2024;394:117313.
 66. Kim K-S, Hong S, Han K, Park C-Y. Fenofibrate add-on to statin treatment is associated with low all-cause death and cardiovascular disease in the general population with high triglyceride levels. *Metabolism.* 2022;137:155327.
 67. Kim NH, Choi J, Kim YH, Lee H, Kim SG. Addition of fenofibrate to statins is associated with risk reduction of diabetic retinopathy progression in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome: a propensity-matched cohort study. *Diabetes Metab.* 2023;49(3):101428.
 68. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet.* 2014;383(9921):999–1008.
 69. Truett J, Cornfield J, Kannel W. A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. *J Chronic Dis.* 1967;20(7):511–24.

70. Miname MH, Added Filho DA, Cesena FHY. Estratificação de risco na prevenção primária e secundária da doença aterosclerótica: papel dos novos escores de risco. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2024;34(4):400-11.
71. Karmali KN, Persell SD, Perel P, Lloyd-Jones DM, Berendsen MA, Huffman MD. Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD006887.
72. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297(6):611-9.
73. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118(22):2243-51.
74. McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, Blaha MJ, Post WS, Kronmal RA, *et al*. 10-year coronary heart disease risk prediction using coronary artery calcium and traditional risk factors: derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) with validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) study and the DHS (Dallas Heart Study). *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(15):1643-53.
75. Khera A, Budoff MJ, O'Donnell CJ, Ayers CA, Locke J, de Lemos JA, *et al*. Astronaut Cardiovascular Health and Risk Modification (Astro-CHARM) coronary calcium atherosclerotic cardiovascular disease risk calculator. *Circulation*. 2018;138(17):1819-27.
76. de Lemos JA, Ayers CR, Levine BD, deFilippi CR, Wang TJ, Hundley WG, *et al*. Multimodality strategy for cardiovascular risk assessment: performance in 2 population-based cohorts. *Circulation*. 2017;135(22):2119-32.
77. Gore MO, Ayers CR, Khera A, deFilippi CR, Wang TJ, Seliger SL, *et al*. Combining biomarkers and imaging for short-term assessment of cardiovascular disease risk in apparently healthy adults. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(15):e015410.
78. WHO CVD Risk Chart Working Group. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Health*. 2019;7(10):e1332-45.
79. Cohorts Consortium of Latin America and the Caribbean (CC-LAC). Derivation, internal validation, and recalibration of a cardiovascular risk score for Latin America and the Caribbean (Globorisk-LAC): a pooled analysis of cohort studies. *Lancet Reg Health Am*. 2022;9.

80. Wilson PWF, D'Agostino RB Sr, Bhatt DL, Eagle K, Pencina MJ, Smith SC, *et al.* An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med.* 2012;125(7):695–703 e1.
81. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, *et al.* Cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-53.
82. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, *et al.*; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl. 2):S49–73.
83. Khan SS, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, Surapaneni A, *et al.*; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium and the American Heart Association Cardiovascular-Kidney-Metabolic Science Advisory Group. Development and Validation of the American Heart Association's PREVENT Equations. *Circulation.* 2024;149(6):430–49.
84. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, *et al.* 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140(11):e596–646.
85. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, *et al.* 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999–3058.
86. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, *et al.* 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227–337.
87. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2439–54.
88. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2455–67.

89. Hageman SHJ, McKay AJ, Ueda P, Gunn LH, Jernberg T, Hagström E, *et al.* Estimation of recurrent atherosclerotic cardiovascular event risk in patients with established cardiovascular disease: the updated SMART2 algorithm. *Eur Heart J.* 2022;43(18):1715–27.
90. Kaasenbrood L, Bhatt DL, Dorresteijn JAN, Wilson PWF, D'Agostino RB Sr, Massaro JM, *et al.* Estimated life expectancy without recurrent cardiovascular events in patients with vascular disease: the SMART-REACH model. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(16):e009217.
91. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, *et al.* 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912–4018.
92. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell.* 2015;161(1):161–72.
93. Huff MW, Burnett JR. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and hepatic apolipoprotein B secretion. *Curr Opin Lipidol.* 1997;8(3):138–45.
94. Gelosa P, Cimino M, Pignieri A, Tremoli E, Guerrini U, Sironi L. The role of HMG-CoA reductase inhibition in endothelial dysfunction and inflammation. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(5):567–77.
95. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, *et al.* 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;376(9753):1670–81.
96. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, *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;70(14):1785–822.
97. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C; TNT Steering Committee Members and Investigators. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol.* 2004;93(2):154–8.
98. Dabhi KN, Gohil NV, Tanveer N, Hussein S, Pingili S, Makkena VK, *et al.* Assessing the link between statins and insulin intolerance: a systematic review. *Cureus.* 2023;15(7):e42029.

99. Shah M, Shrestha K, Tseng CW, Goyal A, Liewluck T, Gupta L. Statin-associated muscle symptoms: a comprehensive exploration of epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and clinical management strategies. *Int J Rheum Dis.* 2024;27(9):e15337.
100. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, *et al*; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267–78.
101. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, *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;385:1397–405.
102. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7:CD007514.
103. Paparodis RD, Bantouna D, Livadas S, Angelopoulos N. Statin therapy in primary and secondary cardiovascular disease prevention. *Curr Atheroscler Rep.* 2024;27(1):21.
104. Sampson UK, Fazio S, Linton MF. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges. *Curr Atheroscler Rep.* 2012;14(1):1–10.
105. Hernández-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, Brea A, Diaz A, Mantilla T, *et al.* Residual cardiovascular risk of lipid origin. Components and pathophysiological aspects. *Clin Investig Arterioscler.* 2019;31(2):75–88.
106. Cho KI, Yu J, Hayashi T, Han SH, Koh KK. Strategies to overcome residual risk during statins era. *Circ J.* 2019;83(10):1973–9.
107. Mello e Silva A, Aguiar C, Duarte JS, Couto L, Verissimo MT, da Silva PM. CODAP: a multidisciplinary consensus among Portuguese experts on the definition, detection and management of atherogenic dyslipidemia. *Rev Port Cardiol.* 2019;38(8):531–42.
108. Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea A, Díaz A, *et al.* Atherogenic Dyslipidaemia 2019. Consensus document of the Atherogenic Dyslipidaemia Group of the Spanish Arteriosclerosis Society. *Clin Investig Arterioscler.* 2020;32(3):120–5.
109. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, *et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/

- PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(24):3168-209.
110. Brea A, Hernández-Mijares A, Millan J, Ascaso JF, Blasco M, Diaz A, *et al.* Non-HDL cholesterol as a therapeutic goal. *Clin Investig Arterioscler.* 2019;31(Suppl. 2):28-33.
 111. Faergeman O. Hypertriglyceridemia and the fibrate trials. *Curr Opin Lipidol.* 2000;11(6):609-14.
 112. Wierzbicki AS, Mikhailidis DP, Wray R, Schacter M, Cramb R, Simpson WG, *et al.* Statin-fibrate combination: therapy for hyperlipidemia: a review. *Curr Med Res Opin.* 2003;19(3):155-68.
 113. Canfora I, Pierno S. Hypertriglyceridemia therapy: past, present and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2024;25(17):9727.
 114. Tenenbaum A, Fisman EZ. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:125.
 115. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, *et al.* Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1987;317(20):1237-45.
 116. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, *et al.* Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341(6):410-8.
 117. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000;102(1):21-7.
 118. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ.* 2002;325(7373):1139.
 119. Kim NH, Kim SG. Fibrates revisited: potential role in cardiovascular risk reduction. *Diabetes Metab J.* 2020;44(2):213-21.
 120. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, *et al.* Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9500):1849-61.

121. ACCORD Study Group; Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, *et al.* Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1563–74.
122. Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, Corson M, Largay J, Leiter LA, *et al.* Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes. *JAMA Cardiol.* 2017;2(4):370–80.
123. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, *et al.* Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9729):1875–84.
124. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2011;217(2):492–8.
125. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul P-J, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57(2):267–72.
126. Hong S, Kim K-S, Han K, Park C-Y. Fenofibrate's impact on cardiovascular risk in patients with diabetes: a nationwide propensity-score matched cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):263.
127. Kim KA, Kim NJ, Choo EH. The effect of fibrates on lowering low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular risk reduction: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2024;31(3):291–301.
128. Millan J, Pinto X, Brea A, Blasco M, Hernández-Mijares A, Ascaso J, *et al.* Fibrates in the secondary prevention of cardiovascular disease (infarction and stroke). Results of a systematic review and meta-analysis of the Cochrane collaboration. *Clin Investig Arterioscler.* 2018;30(1):30–5.
129. Okopien B, Buldak L, Boldys A. Benefits and risks of the treatment with fibrates – a comprehensive summary. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11(11):1099–112.
130. Abourbih S, Filion KB, Joseph L, Schiffrin EL, Rinfret S, Poirier P, *et al.* Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Am J Med.* 2009;122(10):962.e1–8.
131. Alperovitch A, Kurth T, Bertrand M, Ancelin ML, Helmer C, Debette S, *et al.* Primary prevention with lipid lowering drugs and long term risk of vascular events in older people: population based cohort study. *BMJ.* 2015;350:h2335.
132. Kim NH, Han K-H, Choi J, Lee J, Kim SG. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. *BMJ.* 2019;366:l5125.

133. Mellies MJ, Stein EA, Khoury P, Lamkin G, Glueck CJ. Effects of fenofibrate on lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in 33 subjects with primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1987;63(1):57–64.
134. Rizos E, Bairaktari E, Ganotakis E, Tsimihodimos V, Mikhailidis DP, Elisaf M. Effect of ciprofibrate on lipoproteins, fibrinogen, renal function, and hepatic enzymes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2002;7(4):219–26.
135. Miller M, Bachorik PS, McCrindle BW, Kwiterovich PO Jr. Effect of gemfibrozil in men with primary isolated low high-density lipoprotein cholesterol: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Med*. 1993;94(1):7–12.
136. Vega GL, Ma PTS, Cater NB, Filipchuk N, Meguro S, Garcia-Garcia AB, *et al*. Effects of adding fenofibrate (200 mg/day) to simvastatin (10 mg/day) in patients with combined hyperlipidemia and metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2003;91(8):956–60.
137. Belfort R, Berria R, Cornell J, Cusi K. Fenofibrate reduces systemic inflammation markers independent of its effects on lipid and glucose metabolism in patients with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):829–36.
138. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bachowski R, Okopien B. Pleiotropic effects of atorvastatin and fenofibrate in metabolic syndrome and different types of pre-diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2266–70.
139. Ganda OP. When to lower triglycerides? *Curr Opin Lipidol*. 2020;31(4):238–45.
140. Shipman KE, Strange RC, Ramachandran S. Use of fibrates in the metabolic syndrome: a review. *World J Diabetes*. 2016;7(5):74–88.
141. Marinho LL, Ribeiro ML, Lawler PR, Iatan I, Godoy LC, Rached FH, *et al*. Impact of selective peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-alpha modulators and fibrates on microvascular disease: is there still room? *Curr Atheroscler Rep*. 2025;27(1):39.
142. Agouridis AP, Filippatos TD, Tsimihodimos V, Elisaf MS. Combinations of ezetimibe with nonstatin drug regimens affecting lipid metabolism. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(3):355–66.
143. Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, Perevozskaya I, Davies MJ, Mitchel YB, *et al*. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Eur Heart J*. 2005;26(9):897–905.
144. Abifadel M, Varret M, Rabes J-P, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, *et al*. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):154–6.

145. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354(12):1264–72.
146. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, *et al.* Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713–22.
147. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, *et al.* Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097–107.
148. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, Atar D, Keech A, Kuder JF, *et al.* Long-term evolocumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation.* 2022;146(15):1109–19.
149. Khvorova A. Oligonucleotide therapeutics – a new class of cholesterol-lowering drugs. *N Engl J Med.* 2017;376(1):4–7.
150. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros M, Koenig W, *et al.* Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(9):1182–93.
151. Wright RS, Raal FJ, Koenig W, Landmesser U, Leiter LA, Vikarunnessa S, *et al.* Inclisiran administration potently and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: the ORION-8 trial. *Cardiovasc Res.* 2024;120(12):1400–10.
152. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros MJ, Koenig W, Leiter LA, *et al.* Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J.* 2023;44(2):129–38.
153. Izar MCO, Giraldez VZR, Bertolami A, dos Santos Filho RD, Lottenberg AM, Assad MHV, *et al.* Update of the Brazilian Guideline for Familial Hypercholesterolemia - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(4):782–844.
154. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, *et al.* Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med.* 2023;388(15):1353–64.
155. Izar MCO, dos Santos Filho RD, Assad MHV, Chagas ACP, Toledo Júnior AO, Nogueira ACC, *et al.* Brazilian position statement for familial chylomicronemia syndrome - 2023. *Arq Bras Cardiol.* 2023;120(4):e20230203.
156. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, Alexander VJ, Singleton W, Hughes SG, *et al.* Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2200–6.

157. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, *et al.* Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med.* 2019;381(6):531–42.
158. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, *et al.* Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;383(8):711–20.
159. Nicholls SJ, Nelson AJ, Ditmarsch M, Kastelein JJP, Ballantyne CM, Ray KK, *et al.* Obicetrapib on top of maximally tolerated lipid-modifying therapies in participants with or at high risk for atherosclerotic cardiovascular disease: rationale and designs of BROADWAY and BROOKLYN. *Am Heart J.* 2024;274:32–45.
160. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Lancet.* 2024;404(10459):1255–64.
161. Bergmark BA, Marston NA, Prohaska TA, Alexander VJ, Zimerman A, Moura FA, *et al.* Olezarsen for hypertriglyceridemia in patients at high cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2024;390(19):1770–80.
162. Stroes ESG, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Hegele RA, Arca M, Ballantyne CM, *et al.* Olezarsen, acute pancreatitis, and familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med.* 2024;390(19):1781–92.
163. Ballantyne CM, Vasas S, Azizad M, Clifton P, Rosenson RS, Chang T, *et al.* Plozasiran, an RNA interference agent targeting APOC3, for mixed hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2024;391(10):899–912.
164. Pappan N, Awosika AO, Rehman A. Dyslipidemia [internet] [acesso 25 maio 2025]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560891/>.
165. Islam MS, Wei P, Suzauddula M, Nime I, Feroz F, Acharjee M, *et al.* The interplay of factors in metabolic syndrome: understanding its roots and complexity. *Mol Med.* 2024;30(1):279.
166. Ponte-Negretti CI, Isea-Perez JE, Lorenzatti AJ, Lopez-Jaramillo P, Wyss-Q FS, Pintó X, *et al.* Atherogenic dyslipidemia in Latin America: prevalence, causes and treatment: expert's position paper made by The Latin American Academy for the Study of Lipids (ALALIP) endorsed by the Inter-American Society of Cardiology (IASC), the South American Society of Cardiology (SSC), the Pan-American College of Endothelium (PACE), and the International Atherosclerosis Society (IAS). *Int J Cardiol.* 2017;243:516–22.

Abbott Center

Central de Relacionamento com o Cliente
0800 7031050 | abbottcenter@abbott.com

Material destinado a profissionais de saúde prescritores e/ou dispensadores de medicamentos. BR-26-0372 Abril/2026.

