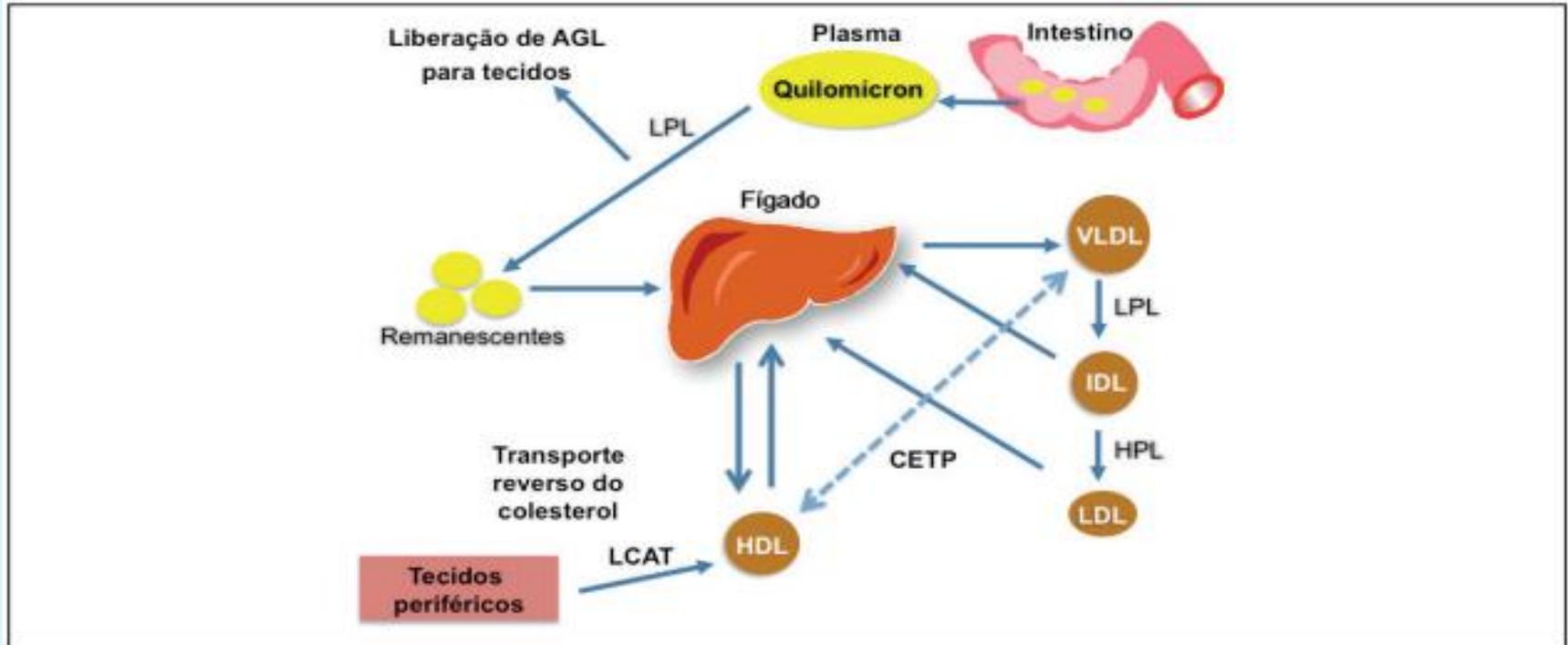


# DISLIPIDEMIAS

# LIPÍDIOS

- ▶ Fosfolípidios
  - Estrutura básica da membrana celular
- ▶ Colesterol
  - Precursor dos hormônios esteróides
  - Vitamina D
- ▶ Triglicéridios
  - Armazenamento energético

# Ciclo dos Lípides



**Figura 1** – Ciclos de transporte de lipídios no plasma. As lipoproteínas participam de três ciclos básicos de transporte de lipídios no plasma: (1) ciclo exógeno, no qual as gorduras são absorvidas no intestino e chegam ao plasma, sob a forma de quilomicrons, e, após degradação pela lipase lipoproteica (LPL), ao fígado ou a tecidos periféricos; (2) ciclo endógeno, em que as gorduras do fígado se direcionam aos tecidos periféricos; a lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) é secretada pelo fígado e, por ação da LPL, transforma-se em lipoproteína de densidade intermediária e, posteriormente, em LDL, a qual carrega os lipídios, principalmente o colesterol, para os tecidos periféricos; (3) transporte reverso do colesterol, em que as gorduras, principalmente o colesterol dos tecidos, retorna para o fígado; as HDL nascentes captam colesterol não esterificado dos tecidos periféricos pela ação da lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT), formando as HDL maduras; por meio da CETP, ocorre também a transferência de ésteres de colesterol da HDL para outras lipoproteínas, como as VLDL. AGL: ácidos graxos livres; HPL: lipase hepática.

# Em quem dosar os lipídios?

- ▶ < 2 anos de idade - não se aplica
- ▶ 2 à 10 de idade
  - Situações de alto risco
  - História familiar positiva
  - Sinais no exame físico (xantelasma)
- ▶ > 10 anos

# Laboratório

- ▶ Não é necessário jejum
- ▶ Repetir exame em jejum se TGC > 440 mg/dl
- ▶ Podem ser utilizados os aparelhos de ponta de dedo
- ▶ Se CT > 310 mg/dl e/ou LDL > 190 mg/dl
  - Considerar hipercolesterolemia familiar
- ▶ Calcular LDL-c pela fórmula de Friedewald
  - $LDL = CT - HDLc - (Tgc/5)$
  - Valida apenas se TGC < 400

# Valores de referência

	Jejum	Não-Jejum
Colesterol total	< 190	< 190
HDL	> 40	> 40
Triglicerídeo	< 150	< 175

# Valores

**Tabela 2 – Valores referenciais e de alvo terapêutico\* do perfil lipídico (adultos > 20 anos)**

Lípides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)	Categoria referencial
Colesterol total†	< 190	< 190	Desejável
HDL-c	> 40	> 40	Desejável
Triglicérides	< 150	< 175‡	Desejável
<b>Categoria de risco</b>			
LDL-c	< 130	< 130	Baixo
	< 100	< 100	Intermediário
	< 70	< 70	Alto
	< 50	< 50	Muito alto
Não HDL-c	< 160	< 160	Baixo
	< 130	< 130	Intermediário
	< 100	< 100	Alto
	< 80	< 80	Muito alto

\* Conforme avaliação de risco cardiovascular estimado pelo médico solicitante; † colesterol total > 310 mg/dL há probabilidade de hipercolesterolemia familiar; ‡ Quando os níveis de triglicérides estiverem acima de 440 mg/dL (sem jejum) o médico solicitante faz outra prescrição para a avaliação de triglicérides com jejum de 12 horas e deve ser considerado um novo exame de triglicérides pelo laboratório clínico.

# Apolipoproteína B e A1 (ApoB e ApoA1)

- ▶ ApoB
  - Medida indireta de todas as partículas aterogênicas
  - Não se mostrou superior ao não HDLc
  - Implica em custos extras
- ▶ ApoA1
  - Fornece uma boa estimativa do HDLc
  - Também não se mostrou superior

# Lipoproteína (a) – Lp(a)

- ▶ Em grande parte, determinada geneticamente
- ▶ Evidências de associação e risco de DCV
  - Atividade pró inflamatória
  - Atividade pró trombótica
- ▶ Não tem um valor definido, variando muito de acordo com estudo / população estudada
- ▶ Considerar em
  - Indivíduos com histórico de DCV prematura
  - Hipercolesterolemia familiar

# DISLIPIDEMIAS

- ▶ **Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM)**
- ▶ *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2017

- ▶ A visão atual na prevenção primária e secundária tem evoluído bastante como resultado de novas abordagens em estratificação de risco cardiovascular e novas medicações hipolipemiantes

# MÓDULOS

- ▶ **Risco Cardiovascular**
- ▶ **Módulo 1: Estratificação do Risco Cardiovascular**
- ▶ **Módulo 2: Screening de Aterosclerose Subclínica**
- ▶ **Módulo 3: Screening de Isquemia Miocárdica Silenciosa**
- ▶ **Prevenção Cardiovascular**
- ▶ **Módulo 4: Manuseio da Hiperglicemia**
- ▶ **Módulo 5: Manuseio da Dislipidemia**
- ▶ **Módulo 6: Manuseio da Hipertensão**
- ▶ **Módulo 7: Terapia Antiplaquetária**

# Módulo 1: Estratificação do Risco Cardiovascular

- ▶ Pacientes podem ser divididos em quatro grandes categorias de risco cardiovascular – BAIXO, INTERMEDIÁRIO, ALTO E MUITO ALTO, baseado na idade, presença de fatores de risco estratificadores, aterosclerose subclínica ou presença de doença aterosclerótica.
- ▶ A taxa de eventos cardiovasculares foi de <10, 10 – 20, 20 – 30 e > 30%, respectivamente

# Categorias de Risco Cardiovascular em Pacientes com Diabetes

Risk category	CHD event rate in 10 years (%)	Age	Condition
LOW	<10	Men < 38 years Women < 46 years	No stratification factors (SF) <sup>a</sup> No subclinical atherosclerosis (SCAT) <sup>b</sup>
INTERMEDIATE	10–20	Men 38–49 years Women 46–56 years	No clinical atherosclerotic disease (CLAD) <sup>c</sup>
HIGH	20–30	Men > 49 years Women >56 years or any age if SF <sup>a</sup> or SCAT <sup>b</sup>	Stratification factors (SF) <sup>a</sup> Subclinical atherosclerosis (SCAT) <sup>b</sup> No clinical atherosclerotic disease (CLAD) <sup>c</sup>
VERY HIGH	>30	Any age if CLAD <sup>c</sup>	Clinical atherosclerotic disease (CLAD) <sup>c</sup>

# Estratificando Fatores de Risco



Age >49 years in men or >56 years in women
Duration of diabetes greater than 10 years <sup>a</sup>
Family history of premature coronary heart disease <sup>b</sup>
Presence of IDF-defined Metabolic Syndrome <sup>c</sup>
Treated or untreated hypertension
Current smoking <sup>d</sup>
Estimated glomerular filtration rate below 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
Albuminuria above 30 mg/g of creatinine
Cardiac autonomic neuropathy
Diabetic retinopathy

# Estratificando Fatores de Risco

- ▶ <sup>a</sup> Válido para pacientes onde o diabetes ocorreu após os 18 anos de idade

# Estratificando Fatores de Risco



Age >49 years in men or >56 years in women
Duration of diabetes greater than 10 years <sup>a</sup>
Family history of premature coronary heart disease <sup>b</sup>
Presence of IDF-defined Metabolic Syndrome <sup>c</sup>
Treated or untreated hypertension
Current smoking <sup>d</sup>
Estimated glomerular filtration rate below 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
Albuminuria above 30 mg/g of creatinine
Cardiac autonomic neuropathy
Diabetic retinopathy

# Estratificando Fatores de Risco

- ▶ <sup>B</sup> História familiar de doença coronariana prematura é definida como a presença de eventos coronarianos em parentes de primeiro grau (pais ou irmãos) quando ocorrendo antes dos 55 anos em homens ou antes dos 65 anos em mulheres

# Estratificando Fatores de Risco



Age >49 years in men or >56 years in women
Duration of diabetes greater than 10 years <sup>a</sup>
Family history of premature coronary heart disease <sup>b</sup>
Presence of IDF-defined Metabolic Syndrome <sup>c</sup>
Treated or untreated hypertension
Current smoking <sup>d</sup>
Estimated glomerular filtration rate below 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
Albuminuria above 30 mg/g of creatinine
Cardiac autonomic neuropathy
Diabetic retinopathy

# Estratificando Fatores de Risco

- ▶ <sup>C</sup> A definição adotada para Síndrome Metabólica consiste de:
  - 1) Circunferência abdominal  $> 90$  cm (H) e  $> 80$  cm (F)
  - 2) Triglicerídeos  $> 150$  mg/dl
  - 3) HDL colesterol  $< 40$  mg/dl (M) e  $< 50$  mg/dl (F)
  - 4) PA  $> 130/85$  mmHg ou tratamento para HAS
  - 5) Glicemia de jejum  $> 100$  mg/dl

# Estratificando Fatores de Risco



Age >49 years in men or >56 years in women
Duration of diabetes greater than 10 years <sup>a</sup>
Family history of premature coronary heart disease <sup>b</sup>
Presence of IDF-defined Metabolic Syndrome <sup>c</sup>
Treated or untreated hypertension
Current smoking <sup>d</sup>
Estimated glomerular filtration rate below 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
Albuminuria above 30 mg/g of creatinine
Cardiac autonomic neuropathy
Diabetic retinopathy

# Estratificando Fatores de Risco

- ▶ <sup>D</sup> Fumante sendo definido quando o último episódio do ato de fumar ocorreu menos que 1 ano antes do tempo de estratificação

# Estratificando Fatores de Risco



Age >49 years in men or >56 years in women
Duration of diabetes greater than 10 years <sup>a</sup>
Family history of premature coronary heart disease <sup>b</sup>
Presence of IDF-defined Metabolic Syndrome <sup>c</sup>
Treated or untreated hypertension
Current smoking <sup>d</sup>
Estimated glomerular filtration rate below 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
Albuminuria above 30 mg/g of creatinine
Cardiac autonomic neuropathy
Diabetic retinopathy

# Aterosclerose Subclínica

Coronary artery calcium score (CAC)  $>10$  U Agatston<sup>a</sup>

Carotid plaque (intima-media thickness  $>1.5$  mm)

Computed tomography coronary angiography (CCTA) with a definite plaque<sup>b</sup>

Ankle-brachial index  $<0.9$

Abdominal aortic aneurysm (AAA)<sup>c</sup>

# Aterosclerose Subclínica

- ▶ <sup>a</sup>Quando disponível, CAC scoring deve ser a modalidade de escolha

# Aterosclerose Subclínica

Coronary artery calcium score (CAC)  $>10$  U Agatston<sup>a</sup>

Carotid plaque (intima-media thickness  $>1.5$  mm)

Computed tomography coronary angiography (CCTA) with a definite plaque<sup>b</sup>

Ankle-brachial index  $<0.9$

Abdominal aortic aneurysm (AAA)<sup>c</sup>

# Aterosclerose Subclínica

- ▶ <sup>b</sup>CCTA não deve ser realizada em pacientes realmente assintomáticos

# Aterosclerose Subclínica

Coronary artery calcium score (CAC)  $>10$  U Agatston<sup>a</sup>

Carotid plaque (intima-media thickness  $>1.5$  mm)

Computed tomography coronary angiography (CCTA) with a definite plaque<sup>b</sup>

Ankle-brachial index  $<0.9$

Abdominal aortic aneurysm (AAA)<sup>c</sup>

# Aterosclerose Subclínica

- ▶ <sup>c</sup>Pacientes com AAA são de elevado risco de morbimortalidade cardiovascular, devido aos fatores de risco comuns e comorbidades associadas com o aneurisma

# Doença Aterosclerótica Clínica

Acute coronary syndrome:

Acute myocardial infarction or unstable angina

Stable angina or previous acute myocardial infarction

Atherothrombotic stroke or transient ischemic attack

Coronary, carotid, or peripheral revascularization

Peripheral vascular insufficiency or limb amputation

Severe atherosclerotic disease (stenosis >50%) in any vascular territory

- ▶ As categorias de risco baixo e intermediário são baseadas apenas na idade e fatores de estratificação.
- ▶ A transição de Risco BAIXO para INTERMEDIÁRIO ocorre nas idades de 38 (M) e 46 (F) anos.
- ▶ A transição de Risco INTERMEDIÁRIO para ALTO ocorre nas idades de 49 (M) e 56 (F) anos.
- ▶ Assim, pacientes com diabetes sem doença cardiovascular (clínica ou subclínica) e fatores de risco são considerados de RISCO INTERMEDIÁRIO na idade de 38 – 49 (M) ou 46 – 56 (F) anos e de BAIXO RISCO enquanto mais jovens.

- ▶ O grupo de ALTO RISCO é definido pela presença, independente da idade, de ao menos um fator de estratificação, ou um indicador de aterosclerose subclínica
- ▶ Mesmo na ausência destas condições, um paciente com diabetes é também considerado de ALTO RISCO quando com mais de 49 (M) ou 56 (F) anos.
- ▶ Finalmente, o grupo de MUITO ALTO RISCO inclui os pacientes que, em qualquer idade e independente do sexo, apresentam doença aterosclerótica clínica.

# Módulo 2

## Screening de Aterosclerose Subclínica

- ▶ 1. Score de Calcificação de Artérias Coronárias (CAC) está associado com eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com diabetes.
  - CAC é um marcador da presença de aterosclerose, sendo um preditor de eventos coronários e mostra-se útil na estratificação de risco cardiovascular
  - Raggi et al. seguiram 10.377 indivíduos assintomáticos (903 com diabetes), que realizaram CAC por 5 anos. A média do CAC era mais elevada em pacientes com diabetes ( $281 \pm 567$  vs.  $119 \pm 341$ ,  $p < 0.0001$ ). Este estudo também demonstrou que um CAC mais elevado está associado com taxas de mortalidade mais elevada, especialmente em pacientes com diabetes. Entretanto, a taxa de sobrevivência era similar independente do diagnóstico de diabetes (98.8% vs. 99.4% respectively,  $p = 0.5$ ) quando o CAC era zero.
  - O estudo PREDICT seguiu 589 patients com diabetes sem doença cardiovascular (idade média de 63.1 anos) por 4 anos. Quanto maior o CAC, maior o risco de eventos cardiovasculares. A área sob a curva ROC (AUC-ROC) para a determinação de risco utilizando o UKPDS risk score foi 0.63, e aumentou para 0.73 quando o CAC foi incluído ( $p = 0.03$ ).

## Módulo 2

# Screening de Aterosclerose Subclínica

- ▶ **2. CAC score apresenta a melhor taxa de reclassificação se comparada com outros marcadores quando à cálculos de risco clínico isolados. Isto pode ser especialmente útil para reclassificar pacientes do grupo INTERMEDIÁRIO, tanto para categorias de risco mais alto ou mais baixo, apesar da dificuldade de se obter em uma proporção maior de pacientes**
  - Com o CAC é possível se reclassificar um número considerável de paciente de baixo risco para uma categoria de mais alto risco.
  - O CAC pode ser considerado em indivíduos jovens com fatores de risco para considerações sobre prevenção primária.

- ▶ **3. Em pacientes com CAC score >10 é um indicador de mortalidade aumentada e futuro eventos cardiovasculares. É recomendado que pacientes com diabetes com CAC score >10 devem ser considerados com de ALTO RISCO**
  - O risco relativo de desfechos de mortalidade por todas as causas e/ou eventos cardiovasculares com CAC > 10 vs. CAC < 10 foi 5.47 (95% CI 2.59-11.53,  $p < 0.001$ )
  - O Diabetes Heart Study monitorou mortalidade cardiovascular em 1051 pacientes com diabetes seguidos por 7,4 anos, sendo observado uma relação positiva. Utilizando o grupo com score de 0-9 para CAC como referencia, o estudo encontrou os seguintes RR de acordo com a gravidade do CAC:
    - CAC 10-99: 1.40 (95% CI 0.57-3.74,  $p = 0.47$ )
    - CAC 100-299: 2.87 (95% CI 1.17-7.77,  $p = 0.02$ )
    - CAC 300-999: 3.04 (95% CI 1.32-7.90,  $p = 0.008$ ) e
    - CAC  $\geq 1000$ : 6.71 (95% CI 3.09-16.87,  $p = 0.0001$ )

- ▶ **4. CAC score sobrepõe-se à espessura da intima da carótida e index tornozelo braquial para discriminar e reclassificar risco cardiovascular**
- ▶ **5. Placas carotídeas podem prever eventos cardiovasculares adversos (MACE) e reclassificar o risco**

# Controle da Dislipidemia

- ▶ Em pacientes com diabetes de RISCO MUITO ALTO, o alvo terapêutico é reduzir o LDL -c à abaixo de 50 mg/dl (não HDL < 80 mg/dl), ou ao menos reduzi-los em 50% do basal.

Level of risk	Off statin treatment	On statin treatment	
	% Reduction	LDL-c (mg/dL)	Non-HDL-c (mg/dL)
LOW	30–50	<100	<130
INTERMEDIATE	30–50	<100	<130
HIGH	>50	<70	<100
VERY HIGH	>50	<50	<80

- ▶ **Se após 3 meses os objetivos não forem alcançados nos paciente de RISCO MUITO ALTO, o tratamento deve ser intensificado.**
- ▶ **Pacientes na categoria de RISCO MUITO ALTO devem iniciar estatinas o mais cedo possível e na dose mais alta tolerada; se necessário, substituir por estatina mais potente e/ou acrescentar ezetimibe.**

- ▶ **O uso de inibidores de PCSK9, uma proteína que regula os receptores responsáveis por reciclar o LDL-c, pode ser considerado em pacientes de RISCO MUITO ALTO que não alcançarem os objetivos, após análise custo benefício.**

- ▶ **Nos pacientes com diabetes de RISCO MUITO ELEVADO com síndrome coronariana aguda, o perfil lipídico deve ser determinado nas primeiras 12 - 24 h de hospitalização e estatinas serem iniciadas na maior dose tolerada.**
- ▶ **Em pacientes com RISCO INTERMEDIÁRIO - BAIXO, os níveis de LDL - c devem ser diminuídos e mantidos abaixo de 100 mg/dl.**

- ▶ **As estatinas são inicialmente opcionais para pacientes de BAIXO RISCO, mas devem ser consideradas inicialmente em pacientes com RISCO INTERMEDIÁRIO.**

Risk category	Statin treatment
LOW RISK	Optional <sup>a</sup>
INTERMEDIATE RISK	Recommended
HIGH RISK	Highly recommended
VERY HIGH RISK	Mandatory

- ▶ **Em pacientes com diabetes e hipertrigliceridemia leve à moderada (Tg 150 – 400 mg/dl), a combinação de estatinas e fibratos não é usualmente indicada.**

# Tratamento Não Farmacológico

- ▶ Terapia Nutricional
- ▶ Ácidos Graxos
  - Mono e poliinsaturados
- ▶ Ácidos Graxos trans
- ▶ Colesterol alimentar
- ▶ Controle do peso corporal
- ▶ Redução de bebidas alcoólicas
- ▶ Ômega 3
- ▶ Fitoesteróis

# Tratamento Farmacológico

- ▶ Estatinas
- ▶ Ezetimiba
- ▶ Resinas
- ▶ Fibratos
- ▶ Ácido Nicotínico
- ▶ Ômega 3

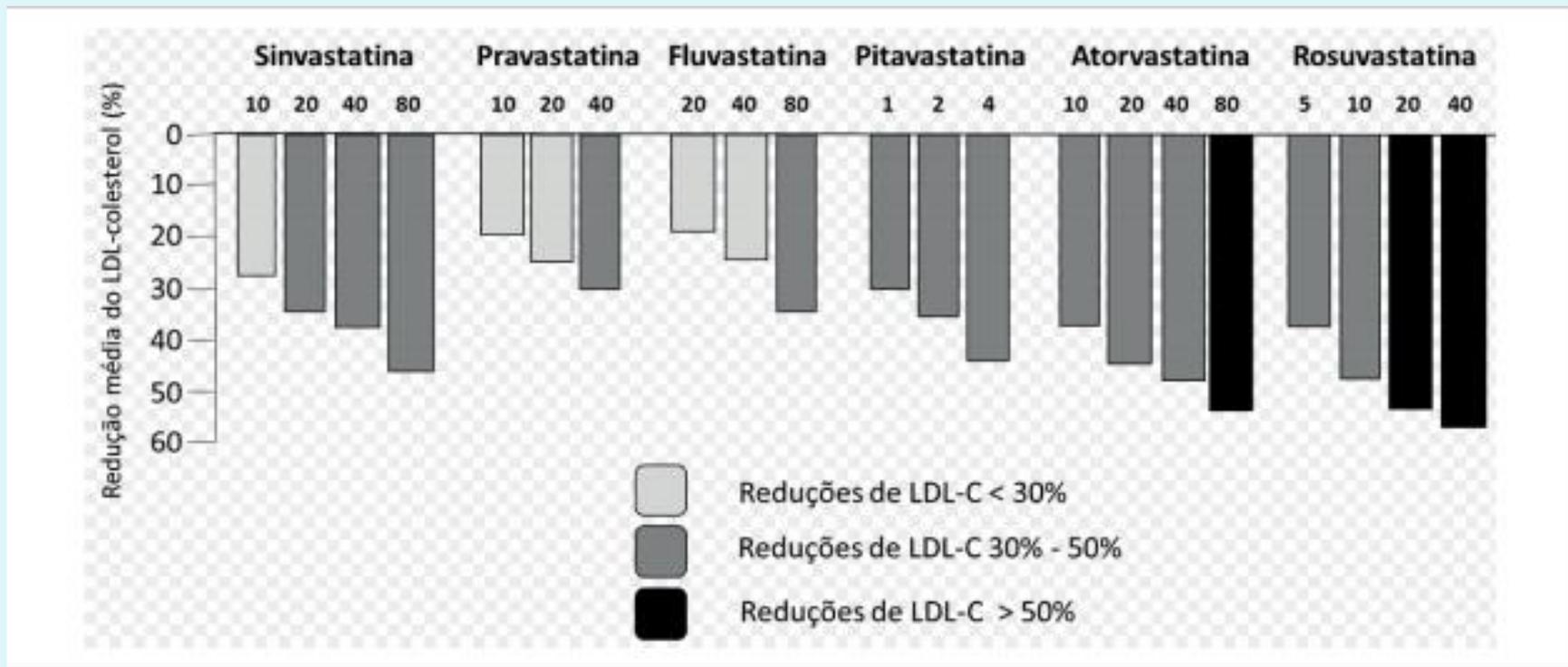
# Novos Fármacos

- ▶ Inibidores da proteína de transferência de ésteres de colesterol
- ▶ Inibidores da PCSK-9
- ▶ Inibidor da proteína de transferência de triglicérides microssomal
- ▶ Inibidores da síntese de apolipoproteína B (antissenso anti-ApoB)
- ▶ Inibidores da síntese de apolipoproteína C-III (antissenso anti-ApoC-III)
- ▶ Antissenso antiapolipoproteína C-III
- ▶ Lipase ácida lisossômica recombinante humana

# Estatinas

- ▶ Inibidores da HMG- CoA redutase
- ▶ Prevenção primária e secundária
- ▶ Também reduzem TGC
  
- ▶ Efeitos colaterais
  - Efeitos musculares – mialgia até rabdomiolise
    - CK
  - Alterações hepáticas
    - Transaminases

# “Potência” das Estatinas



# Ezetimiba

- ▶ Inibe a absorção do colesterol no intestino
- ▶ Redução do LDLc de 10 à 25%
- ▶ Associada com estatinas
  - Em pacientes com intolerância à doses maiores
- ▶ Isolada
  - ▶ Naqueles que não toleram estatinas
- ▶ Esteatose não alcoólica

# Resinas

- ▶ Sequestradores dos ácidos biliares
- ▶ Colestiramina
- ▶ Redução de LDLc de 5 à 30%
- ▶ 4 à 24 g/dia
- ▶ Efeitos colaterais – TGI
  - Medicações
  - Vitaminas
- ▶ Não absorvida
  - Crianças
  - Mulheres gestando / amamentando

# Fibratos

- ▶ Estimulam a produção e ação da LPL
  - Redução de 30 - 60% dos TGC
- ▶ Aumentam síntese de HDL
  - 7 - 11%

**Tabela 7 - Doses dos fibratos e alterações lipídicas (porcentagens médias)**

Fármacos	Dosagem (mg/dia)	↓ TG (%)	↑ HDL-c (%)	↓ LDL (%)
Bezafibrato	200-600	30-60	7-11	Variável
Bezafibrato retard	400	30-60	7-11	Variável
Gemfibrozila	600-1200	30-60	7-11	Variável
Gemfibrozila retard	900	30-60	7-11	Variável
Etofibrato	500	30-60	7-11	Variável
Fenofibrato	160-250	30-60	7-11	Variável
Ciprofibrato	100	30-60	7-11	Variável

*Efeito dependente da dose utilizada e do valor basal inicial dos TG. TG: triglicérides; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade.*

# Ácido Nicotínico

- ▶ Menor liberação de AGL para a corrente sanguínea
  - Reduz LDLc 5 – 25%
  - Aumenta HDLc 15 – 35%
  - Diminui TGC 20 – 50%
  
- ▶ Efeitos colaterais
  - Rubor e Prurido

# Ácidos Graxos Ômega 3

- ▶ Redução de TGC
- ▶ Aumento discreto de HDLc
- ▶ Podem aumentar LDLc
- ▶ Recomendado basicamente como adjuvante nas terapias para TGC

# Inibidores da proteína de transferência de ésteres de colesterol

- ▶ CETP – transferência de ésteres de colesterol da HDL para lipoproteínas que contêm ApoB,
- ▶ Inibição da CETP aumenta a concentração de colesterol na HDL e diminui nas lipoproteínas que contêm ApoB, incluindo VLDL e LDL.
- ▶ Torcetrapibe, Anacetrapibe, Dalcetrapibe e Evacetrapibe
- ▶ Torcetrapibe aumentou o HDL-c em 72% e reduziu o LDL-c em 25%. Aumentou eventos CV e mortalidade

# Inibidores da PCSK-9

- ▶ Atuam nos receptores de LDL nos hepatócitos
- ▶ Alirocumabe e Evolocumabe.
- ▶ Uso subcutâneo - 2 ou 4 semanas
- ▶ Redução em até 60% do LDLc
- ▶ Recomendado
  - Pacientes de alto risco
  - Tratamento otimizado com estatinas na maior dose tolerada