



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ATENÇÃO E ESTUDO
CLÍNICO NO DIABETES

AMANDA DE OLIVEIRA GÓES PALÁCIOS

**PROTOCOLO DE RASTREIO E TRATAMENTO DA DISLIPIDEMIA
NO PACIENTE ADULTO COM DIABETES MELLITUS**

BELÉM
2023

AMANDA DE OLIVEIRA GÓES PALÁCIOS

**PROTOCOLO DE RASTREIO E TRATAMENTO DA DISLIPIDEMIA
NO PACIENTE ADULTO COM DIABETES MELLITUS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes da Universidade Federal do Pará como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. João Soares Felício.

BELÉM
2023

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)**

P153p Palácios, Amanda de Oliveira Góes.
Protocolo de rastreio e tratamento da dislipidemia no paciente
adulto com diabetes mellitus / Amanda de Oliveira Góes Palácios.
— 2023.
80 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. João Soares Felício
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará,
Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em
Atenção e Estudo Clínico da Diabetes, Belém, 2023.

1. diabetes mellitus. 2. dislipidemias. 3.
hipertrigliceridemia. 4. hipercolesterolemia. 5. risco
cardiovascular. I. Título.

CDD 610

AMANDA DE OLIVEIRA GÓES PALÁCIOS

**PROTOCOLO DE RASTREIO E TRATAMENTO DA DISLIPIDEMIA
NO PACIENTE ADULTO COM DIABETES MELLITUS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes da Universidade Federal do Pará, para o requisito parcial na obtenção do título de mestre.

Banca examinadora

Prof. Dr. João Soares Felício
Universidade Federal do Pará
Orientador

Profa. Dra. Karem Miléo Felício
Universidade Federal do Pará
Membro

Prfa. Dra. Neyla Arroyo Lara Mourão
Universidade Federal do Pará
Membro

Dedico este trabalho aos meus filhos, Matheus e Guilherme, que não existiam quando ele foi idealizado e se tornaram a razão de tudo.

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo, obrigada a Deus por mais essa conquista.

Agradeço a meus pais, Adenauer e Rosemary, grandes responsáveis pela minha trajetória, desde a transmissão de valores, dedicação, perseverança e suporte para que pudesse me dedicar a tanto estudo e a profissão escolhida. Eles são meu porto seguro em todos os momentos e meus maiores incentivadores.

Ao meu marido, Renato, que está ao meu lado durante toda a longa trajetória de formação profissional, sempre me incentivando, cuidando de mim e da nossa família.

Agradeço também aos meus irmãos, Adenauer Jr. e Anderson, que se dedicam com afinco à área acadêmica, sendo exemplos para mim.

Aos meus sogros, especialmente a minha sogra Vera, exemplo de dedicação e doação à vida acadêmica.

Ao meu orientador, Dr. João Felício, pela paciência. Agradeço por não desistir de mim em meio a tantos tropeços.

Aos futuros colegas de profissão, Maria Clara, Valéria e Matheus, fundamentais na construção deste protocolo.

A todos os professores que fizeram parte da minha construção profissional. Em especial, aos mestres da Universidade Federal do Pará e do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, responsáveis pela minha iniciação profissional e formação como médica endocrinologista.

A toda equipe de pesquisa clínica em endocrinologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, incluindo a Dra. Natércia Neves, que contribuíram diretamente no decorrer do mestrado e pela qual também tenho um carinho especial.

Ao Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes, por nos incentivar a melhorar a saúde pública a nível nacional.

RESUMO

O diabetes *mellitus* (DM) é uma doença metabólica de alta prevalência e em ascensão, que apresenta como principal causa de mortalidade as doenças cardiovasculares ateroscleróticas. Classicamente, além da concomitância com outras comorbidades que aumentam esse risco, o DM apresenta uma tríade dislipidêmica também favorável a esse desfecho: aumento de triglicérides, redução de HDL-c e formação de moléculas de LDL-c pequenas e densas. Com o objetivo de direcionar o tratamento adequado da dislipidemia no paciente diabético, faz-se necessário a elaboração de um material científico que aborde o assunto de modo didático, pautado nas evidências científicas atuais e adaptado à realidade da população brasileira. O protocolo desenvolvido cumpre esta finalidade e, para isso, realizamos uma revisão integrativa da literatura na de base de dados PubMed, posteriormente submetida a avaliação por especialistas na área. Como resultado, foram elaborados fluxogramas, quadros e figuras para guiar o tratamento medicamentoso da hipercolesterolemia e da hipertrigliceridemia de acordo com metas estabelecidas após definição do risco cardiovascular. A estratificação deste risco foi intencionalmente realizada através de critérios que tornassem essa avaliação viável independente do uso de calculadoras ou outros meios, dando autonomia ao profissional executante. O material objetiva atender desde a atenção primária à terciária, sendo indicado para médicos generalistas e especialistas.

Palavras-chave: diabetes mellitus; dislipidemias; hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, risco cardiovascular.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a highly prevalent metabolic disease that keep rising, and its main cause of mortality is atherosclerotic cardiovascular diseases. Classically, besides the concomitance with other comorbidities that increase this risk, DM presents a dyslipidemic triad also favorable to this outcome: increased triglycerides, reduced HDL-c, and formation of small and dense LDL-c molecules. Aiming to guide the appropriate treatment of dyslipidemia in diabetic patients, it is necessary to prepare a scientific material that addresses the subject in a didactic manner, based on current scientific evidence and adapted to the reality of the Brazilian population. The protocol developed fulfills this purpose and, for this, it was carried out an integrative review of the literature in the PubMed database. As a result, flowcharts, tables, and figures were elaborated to guide the drug treatment of hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia according to established goals after defining the cardiovascular risk. The stratification of this risk was intentionally made through criteria that would make this assessment feasible regardless of the use of calculators or other means, giving autonomy to the professional performing it. The material aims to serve from primary to tertiary care and is indicated for general practitioners and specialists.

Keywords: diabetes mellitus, dyslipidemias, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia and cardiovascular risk.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACC.....	<i>American College of Cardiology</i>
ADA.....	<i>American Diabetes Association</i>
ANVISA.....	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVC.....	Acidente Vascular Cerebral
DAOP.....	Doença arterial obstrutiva periférica
DCVA.....	Doença cardiovascular aterosclerótica
CETP.....	Enzima proteína transferidora de ésteres de colesterol
CPK.....	Creatinofosfoquinase
CT.....	Colesterol total
DAC.....	Doença arterial coronariana
DACL.....	Doença aterosclerótica clínica
DASC.....	Doença aterosclerótica subclínica
DCV.....	Doenças cardiovasculares
DHA.....	Docosa-hexaenoico
DLP.....	Dislipidemia
DM.....	Diabetes <i>mellitus</i>
DM1.....	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DM2.....	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DRC.....	Doença Renal Crônica
EPA.....	Ácido eicosapentaenoico
ER.....	Estratificador de risco
FDA.....	<i>Food and Drug Administration</i>
HAS.....	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1C.....	Hemoglobina glicada fração A1C
HDL.....	<i>High density lipoprotein</i>
HMGC _o A.....	3-hidroxi,3-metilglutaril coenzima A
IC.....	Insuficiência Cardíaca
IDL.....	<i>Intermediate density lipoprotein</i>
KDIGO.....	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
LDL.....	<i>Low density lipoprotein</i>
LPL.....	Lipase lipoproteica

LSN.....	Limite superior da normalidade
NEJM.....	<i>New England Journal of Medicine</i>
NO.....	Óxido nítrico
NPC1-L1.....	Niemann-Pick C1-like1
PCR-us.....	Proteína C reativa ultrasensível
PCSK9.....	Pró-proteína convertase subtilisina-kexina tipo 9
QM.....	Quilomícrons
SABs.....	Sequestradores de ácidos biliares
TFG.....	Taxa de filtração glomerular
TG.....	Triglicérides
VLDL.....	<i>Very low-density lipoprotein</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	2
2.1	Objetivo geral.....	2
2.2	Objetivos específicos.....	2
3	MÉTODOS.....	3
3.1	Aspectos éticos	3
3.2	Desenho do estudo	3
3.2.1	Critérios de inclusão e exclusão	4
3.2.2	Revisão por especialistas	4
3.3	Elaboração do protocolo clínico.....	4
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	5
5	APLICABILIDADE CLÍNICA.....	22
6	CONCLUSÃO.....	23
	REFERÊNCIAS	24
	ANEXO A – PROTOCOLO NA ÍNTEGRA	27

1 INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) é um fator de risco independente para doenças cardiovasculares (DCV). Além disso, o diagnóstico sabidamente aumenta o risco de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, insuficiência cardíaca (IC), doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) e doença microvascular. Tudo isso impacta diretamente no risco de mortalidade e na qualidade de vida desses pacientes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2021).

O risco de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) em pacientes com diabetes é amplificado por vários fatores aterogênicos frequentemente concomitantes, incluindo obesidade abdominal, resistência insulínica, doença hepática gordurosa não alcoólica, hipertensão, inflamação de baixo grau, aumento do estresse oxidativo, estado pró-coagulante, disfunção endotelial, aumento da rigidez da parede arterial e alterações cardiorrenais (LAZARTE; HEGELE, 2020).

A dislipidemia (DLP), caracterizada por um espectro de mudanças quantitativas e qualitativas nos lipídios e lipoproteínas, é uma anormalidade metabólica comumente associada ao diabetes. Embora a fisiopatologia da dislipidemia no DM seja complexa e ainda parcialmente compreendida, acredita-se que a resistência insulínica seja seu principal gatilho (WU; PARHOFER, 2014).

A hipertrigliceridemia associada à redução da fração HDL do colesterol (HDL-c) apresenta-se como a alteração lipídica mais frequente no diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Já as concentrações da fração LDL do colesterol (LDL-c) não apresentam diferenças significativas quando comparadas as de indivíduos não diabéticos, embora essas partículas sejam sabidamente mais aterogênicas. Diversos ensaios clínicos e metanálises demonstraram que o controle das dislipidemias – em especial as reduções mais intensas de LDL-c – estão associadas a redução da mortalidade de origem cardiovascular (FILIPPATOS *et al.*, 2017; GIUGLIANO *et al.*, 2018; VERGÈS, 2015).

O tratamento da dislipidemia no DM visa prioritariamente redução de eventos e de morte por doenças cardiovasculares ateroscleróticas. Esse manejo baseia-se em medidas não medicamentosas, relacionadas ao estilo de vida do paciente, juntamente ao tratamento medicamentoso recomendado a partir de valores alvos lipídicos a serem atingidos. Este protocolo visa abordar exclusivamente o tratamento medicamentoso da dislipidemia do DM, visto que os demais aspectos já foram abordados em protocolos anteriores.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Criar um protocolo clínico de tratamento para o paciente com diabetes e dislipidemia de maneira objetiva e didática com algoritmos de conduta, a fim de auxiliar os profissionais generalistas e especialistas no manejo desses pacientes, tanto na atenção primária quanto em serviços de referência, de acordo com as recomendações mundiais atuais e com a realidade brasileira.

2.2 Objetivos específicos

- Facilitar a compreensão sobre a classificação e fisiopatologia da dislipidemia no paciente diabético, através de tabelas e gráficos;
- Orientar a solicitação de exames laboratoriais para diagnóstico e manejo da dislipidemia no paciente com diabetes;
- Estabelecer, através de fluxograma didático, o risco cardiovascular de cada paciente;
- Descrever a partir de tabelas as metas de colesterol total, c-HDL, c-LDL, colesterol não HDL e triglicérides para pacientes diabéticos do tipo 1 e 2 de acordo com a estratificação de risco cardiovascular;
- Descrever a partir de quadros, textos explicativos e ilustrativos, os hipolipemiantes existentes no mercado brasileiro;
- Orientar o manejo da dislipidemia em situações especiais, como idosos e doentes renais crônicos.

3 MÉTODOS

3.1 Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto sob o CAAE de número 39536920.5.0000.0017 e, posteriormente, foi submetido ao edital CNPq/MS/SAPS/DEPROS nº 27/2020 - “PESQUISA EM DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS” (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020) sendo aprovado por mérito, sob o título “Criação e Validação de Protocolos de Intervenções Associadas para Controle do Diabetes Mellitus na Atenção Primária à Saúde”. O referido projeto propunha a elaboração e a implementação de vários protocolos que propiciem melhor controle do diabetes *mellitus* e de suas complicações, cada um deles abrangendo um tema específico, como parte deste grande projeto, o presente trabalho é responsável por guiar o tratamento medicamentoso da dislipidemia nesta população.

3.2 Desenho do estudo

Foi realizada uma revisão integrativa de literatura por meio do levantamento bibliográfico na principal base de dados disponível – PubMed – acerca do tema dislipidemia no paciente diabético. Na seção de busca avançada do PubMed, foram utilizados os termos “diabetes *mellitus*”, “*dyslipidemia*”, “*hypertriglyceridemia*”, “*hypercholesterolemia*” e “*cardiovascular risk*”. Recorreu-se ao operador lógico “AND” e “OR” para combinação dos termos utilizados no rastreamento das publicações. Os artigos disponíveis foram submetidos aos seguintes filtros: publicações entre 2002 e 2023, nos idiomas “*English*” e “*Portuguese*”, sendo incluídos os seguintes tipos de estudos “*clinical trial*”, “*meta-analysis*”, “*randomized controlled trial*” e “*systematic review*”.

O quantitativo de artigos obtidos foi submetido a leitura do título seguido de leitura do resumo, a fim de identificar aqueles que se enquadrassem nos critérios de inclusão. Obteve-se um quantitativo de 1170 artigos.

3.2.1 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão neste trabalho foram: estudos de revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos randomizados. E entre os critérios de exclusão constavam: estudos repetidos, relatos de caso, carta ao editor, comentários e estudos não disponíveis na língua inglesa ou portuguesa.

3.2.2 Revisão por especialistas

Ao final da coleta, as publicações foram submetidas a um processo de revisão por dois pesquisadores com expertise na área. Estes foram responsáveis também pela avaliação da qualidade das evidências selecionadas e pela análise da viabilidade das condutas clínicas estabelecidas, considerando o cenário brasileiro atual. Após o período de análise e refinamento, foram selecionados 69 artigos que compuseram a amostra final.

3.3 Elaboração do protocolo clínico

Após reunião do referencial teórico, iniciou-se a construção de um protocolo clínico focado no tratamento medicamentoso da dislipidemia no paciente diabético. Foram elaborados elementos como figuras, tabelas, fluxogramas e textos explicativos com linguagem objetiva e de fácil compreensão, de forma a atuar como ferramentas didáticas a fim de auxiliar na rotina ambulatorial, tanto de médicos generalistas quanto de especialistas, no manejo dos pacientes atendidos em todos os níveis de atenção da saúde pública.

Os elementos gráficos do protocolo foram construídos com auxílio do software Microsoft Power Point 365® e Canva. O texto foi elaborado com auxílio do software Microsoft Word 365®.

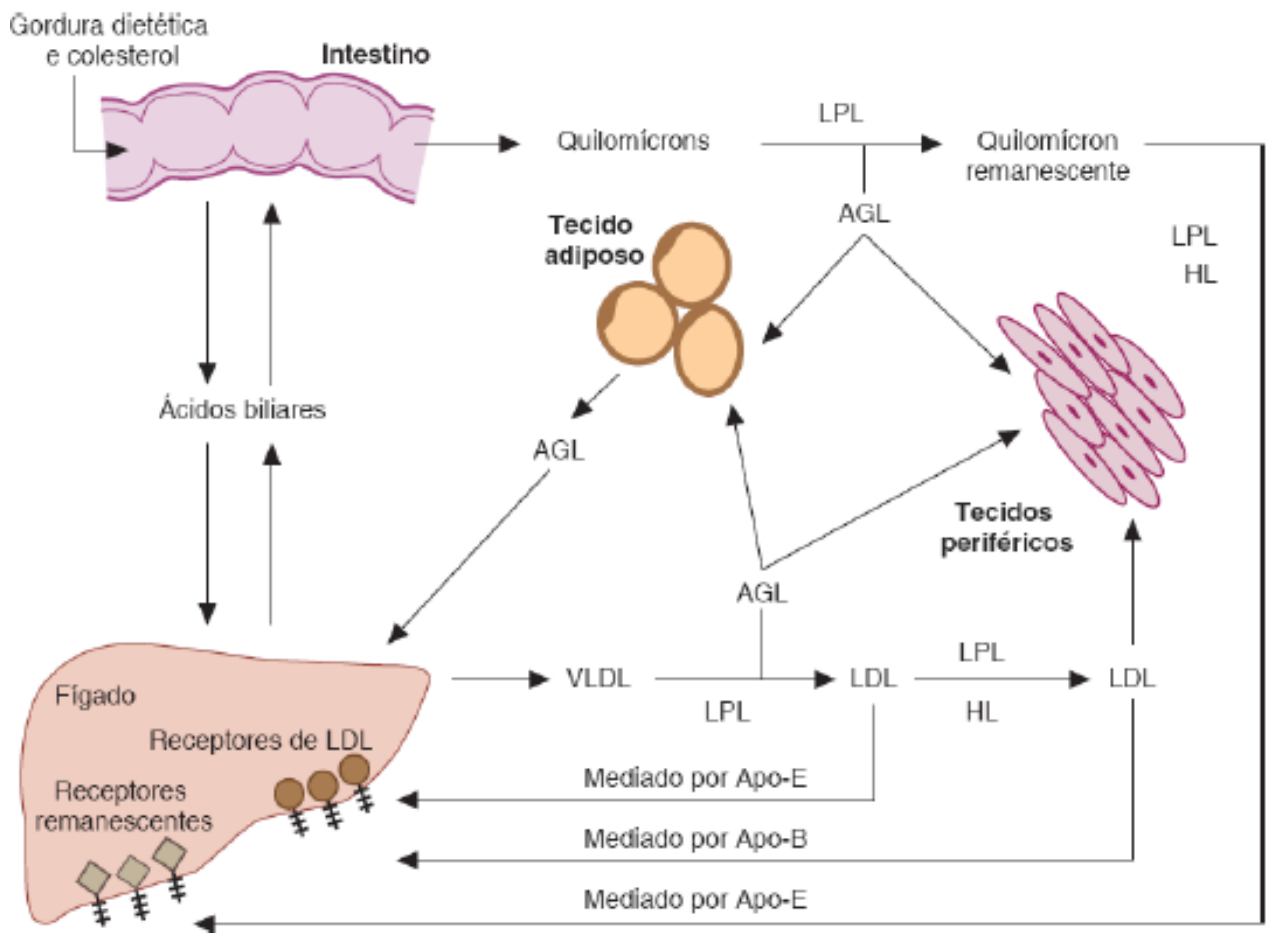
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O desenvolvimento do protocolo teve como principal objetivo a elaboração de um instrumento prático que possa ser aplicado por profissionais de saúde desde a atenção primária até a terciária em indivíduos com DM e dislipidemia. O protocolo encontra-se na íntegra no ANEXO A. A partir de uma revisão integrativa da literatura, foram abordados os temas mais relevantes do assunto, como fisiopatologia, exames complementares, estratificação de risco e, principalmente, o tratamento medicamentoso da dislipidemia.

O capítulo “INTRODUÇÃO” apresentou, de forma compacta, uma visão geral sobre os conceitos centrais que envolvem este trabalho. Nesse cenário, apresentou-se o DM como fator de risco independente para ocorrência de doença cardiovascular aterosclerótica, sua associação com fatores aterogênicos, dentre eles destacando-se a dislipidemia, foco deste estudo.

Em “FISIOPATOLOGIA” foi apresentado o metabolismo lipídico desde a sua absorção intestinal, transporte por lipoproteínas e passagem hepática. Didaticamente essa apresentação foi dividida nos subtópicos “ciclo endógeno” e “ciclo exógeno” de colesterol (Figura 1). Esse detalhamento é importante para posterior abordagem e compreensão dos mecanismos de ação dos medicamentos expostos no capítulo “TRATAMENTO”. Para facilitar a compreensão e importância das lipoproteínas neste metabolismo, foi elaborado um quadro ressaltando a origem e composição de cada lipoproteína (Quadro 1). Neste capítulo também é apresentada a classificação das dislipidemias quanto a sua etiologia e alteração laboratorial (Quadro 2). Além disso, é explicada de forma resumida a fisiopatologia da doença aterosclerótica, e como a tríade lipídica (aumento de triglicerídeos, redução do HDL e presença de LDL pequena e densa) do DM associada à hiperinsulinemia contribuem para isso. A Figura 2 foi elaborada para resumir esse mecanismo fisiopatológico.

Figura 1 – Metabolismo endógeno e exógeno dos lipídios e lipoproteínas.



Fonte: VILLAR (2021).

Legenda: AGL: ácidos graxos livres; LPL: lipase lipoproteica; HL: lipase hepática.

Quadro 1 – Características das lipoproteínas.

LIPOPROTEÍNAS	QM	REMANESCENTES DE QM	VLDL	IDL	LDL	HDL
DISTRIBUIÇÃO	85% TG	60% TG 20% Col	55% TG 20% Col	35% TG 25% Col	5% TG 60% Col	5% TG 20% Col
ORIGEM	Intestino	Derivados dos QM	Fígado	Derivados do VLDL	Derivados do IDL	Fígado Intestino Plasma
APOLIPOPROTEÍNAS	B48, AI, AIV, E, CI, CII, CIII	B48, E	B100, E CI, CII, CIII	B100, E	B100	AI, AII, CI, CII, CIII, E

Fonte: VILLAR (2021).

Legenda: TG = triglicérides; Col = colesterol; QM = quilomícron; VLDL = *very low density lipoprotein*; LDL = *low density lipoprotein*; HDL = *high density lipoprotein*; IDL = *intermediate density lipoprotein*.

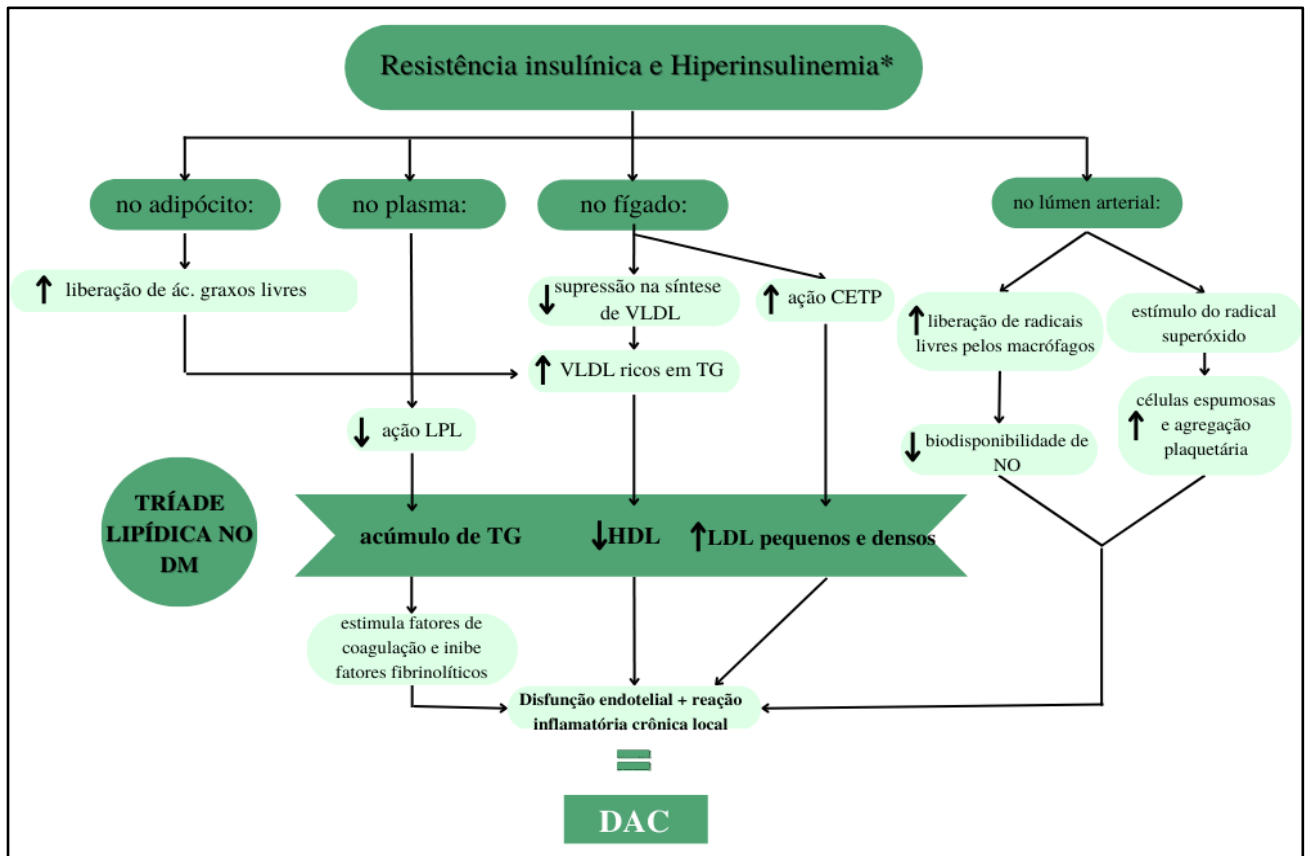
Quadro 2 – Classificação das dislipidemias.

ETIOLÓGICA	PRIMÁRIA	GENÉTICA OU IDIOPÁTICA
	SECUNDÁRIA	HÁBITOS DE VIDA; DIABETES MELLITUS TIPO 2 OUTRAS DOENÇAS DE BASE (HIPOTIREOIDISMO, INSUFICIÊNCIA RENAL, OBESIDADE, ETC.)
LABORATORIAL	HIPERCOLESTEROLEMIA ISOLADA (↑LDL)	
	HIPERTRIGLICERIDEMIA ISOLADA (↑TG)	
	HIPERLIPIDEMIA MISTA (↑LDL E TG)	
	HDL BAIXO	

Fonte: Adaptada de GONDIM *et al.* (2017).

Legenda: TG = triglicérides; LDL = *low density lipoprotein*; HDL = *high density lipoprotein*.

Figura 2 – Fisiopatologia da dislipidemia no diabetes *mellitus*.



Fonte: Autoral.

Legenda: ác = ácido; LPL = lipase lipoproteica; CETP = colesterol-ester-transfer proteína; NO = óxido nítrico; TG = triglicérides; Col = colesterol; QM = quilomícron; VLDL = *very low density lipoprotein*; LDL = *low density lipoprotein*; HDL = *high density lipoprotein*; IDL = *intermediate density lipoproteins*; DAC = doença arterial coronariana.

Nota: O fluxograma aplica-se a portadores de DM1 mal controlados e DM2; pacientes com DM1 bem controlados apresentam pouca ou nenhuma alteração lipídica.

No capítulo "DIAGNÓSTICO: EXAMES LABORATORIAIS" descreve-se os exames laboratoriais que devem ser solicitados para avaliação lipídica ao momento do diagnóstico de DM: colesterol total, LDL, HDL e TG. Porém, ressalta-se que quando TG for maior ou igual a 400 mg/dl, deve-se preferir avaliação de colesterol não-HDL em detrimento ao LDL, pois nestes casos o cálculo o último torna-se pouco confiável. Uma vez iniciado tratamento com estatina, novo perfil deve ser solicitado após 12 semanas para ajuste de dose e então anualmente para monitorização terapêutica (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2023). O capítulo também destaca as situações em que outros exames podem ser solicitados, em especial a dosagem de apo-B e lipoproteína (a) [Lp(a)], que estão diretamente relacionadas aos níveis de LDL-c.

Além disso, ao final do capítulo destaca-se a informação de que as diretrizes mais recentes antecipam o fim do jejum de 12 horas, tradicionalmente, preconizado para avaliação lipídica, visto que este não reflete o estado metabólico habitual e estudos mostram que a elevação de TG pós prandial está associada a maior risco cardiovascular (BANSAL *et al.*, 2007; LANGSTED; FREIBERG; NORDESTGAARD, 2008; LANGSTED; NORDESTGAARD, 2015; NORDESTGAARD; VARBO, 2014; RIFAI *et al.*, 2016). Pacientes idosos, diabéticos, gestantes e crianças certamente se beneficiarão desta recomendação (FALUDI *et al.*, 2017). Apesar disso, optou-se neste protocolo pela padronização de valores de referência em jejum visto que tratando-se de população diabética será importante a dosagem concomitante de outros exames no qual o jejum se fará necessário. De acordo com isso, o Quadro 3 resalta os valores lipídicos desejáveis para adultos acima de 20 anos.

Quadro 3 – Valores lipídicos de referência em jejum para pacientes acima de 20 anos.

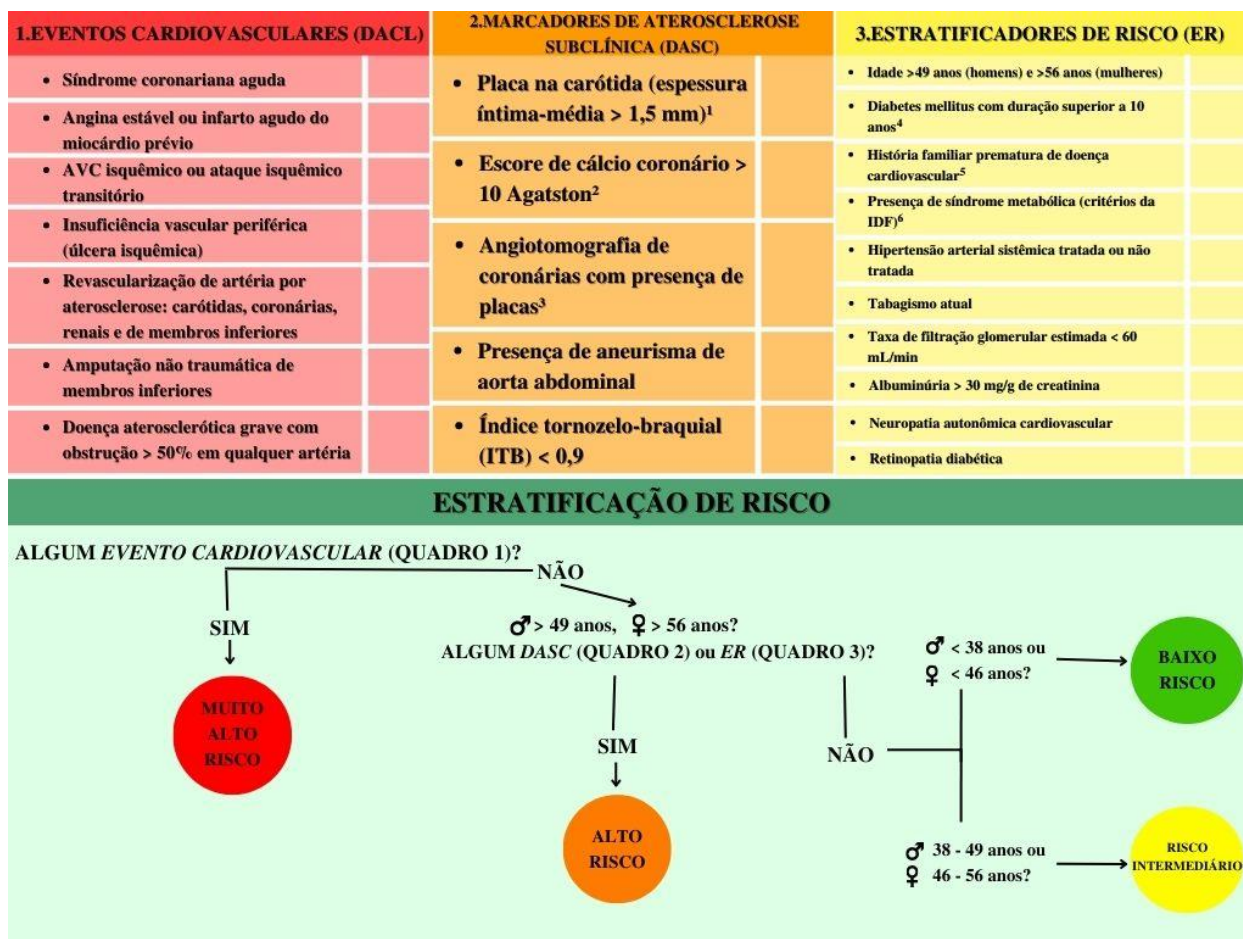
LÍPIDE	Valores desejáveis (mg/dL)
Colesterol total	<190
HDL-c	>40
Triglicerídeos	<150

Fonte: Adaptado da GONDIM *et al.* (2017).

Legenda: HDL-c = fração de colesterol de lipoproteína de alta densidade.

Em "ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR" foi elaborado um quadro com fluxograma (Quadro 4) que pudesse facilitar a determinação desse risco pelo profissional de saúde de forma prática e independente de outros dispositivos específicos para essa finalidade, como calculadoras disponíveis online, mas que por vezes são de difícil acesso ao considerar a realidade da atenção primária brasileira. Utilizou-se a Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose publicada em 2017 como principal referência para isso. Essa classificação é de fundamental importância para escolha entre as opções terapêuticas dispostas no capítulo subsequente.

Quadro 4 – Estratificação de risco cardiovascular.



Fonte: Autoral.

Legenda: AVC = acidente vascular encefálico; IDF = *International Diabetes Federation*.

Nota: ¹ Determinada por ecodoppler de artérias carótidas.

² Quando disponível, o escore de cálcio coronariano deve ser o exame de escolha.

³ A angiotomografia de coronárias não deve ser solicitada rotineiramente para pacientes assintomáticos.

⁴ Válido para indivíduos com diabetes iniciado após os 18 anos de idade.

⁵ Presença de doença cardiovascular em familiar de primeiro grau (pai, mãe ou irmãos) antes dos 55 anos para homens e antes dos 65 anos para mulheres.

⁶ Critérios da IDF: cintura >90 cm para homens e >80 cm para mulheres em associação a pelo menos dois dos seguintes critérios: triglicérides >150 mg/dL, glicose >100 mg/dL, pressão arterial ≥130/85 mmHg e colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) <40 mg/dL em homens e <50 mg/dL em mulheres.

O capítulo “TRATAMENTO MEDICAMENTOSO” foi subdividido em “Tratamento da hipercolesterolemia” e “Tratamento da hipertrigliceridemia”. No primeiro, inicia-se estabelecendo as metas terapêuticas de colesterol LDL e colesterol não HDL a partir da estratificação de risco cardiovascular realizada previamente (Quadro 5).

Quadro 5 – Metas terapêuticas de colesterol LDL e colesterol não HDL de acordo com o risco cardiovascular.

METAS TERAPÊUTICAS DE LDL-C E C-NÃO HDL		
CATEGORIA DE RISCO	META LDL-C (mg/dl)	META DE C-NÃO HDL (mg/dl)
Baixo	<130	<160
Intermediário	<100	<130
Alto	<70	<100
Muito alto	<50	<80

Fonte: Adaptado de FALUDI *et al.* (2017).

A partir desse capítulo, inicia-se uma sequência de subtópicos que abordam especificamente as opções terapêuticas disponíveis no Brasil para tratamento da hipercolesterolemia. Sendo a primeira e de maior relevância as estatinas, medicamento de primeira linha para essa finalidade, que agem por meio da inibição da HMG-CoA redutase, enzima importante na síntese de colesterol. Sua inibição leva a uma maior expressão de receptores de LDL-c na membrana celular e, por consequência, à redução de LDL-c plasmático e aterogênico (FALUDI *et al.*, 2017).

Atualmente são comercializadas no Brasil sete tipos diferentes de estatinas: rosuvastatina; atorvastatina; sinvastatina; pravastatina; fluvastatina; pitavastatina e lovastatina, classificadas de acordo com sua dosagem em estatinas de baixa (redução de LDL-c < 30%), moderada (redução de LDL-c entre 30 e 50%) e alta intensidade (capazes de reduzir o LDL-c em mais de 50%) (FALUDI *et al.*, 2017). O Quadro 6 foi elaborado para facilitar que essas informações possam ser acessadas de forma prática e rápida.

Quadro 6 – Estatinas e suas intensidades de acordo com a dosagem diária.

BAIXA (Redução de LDL: <30%)	MODERADA (Redução de LDL: 30-50%)	ALTA (Redução de LDL: >50%)
Sinvastatina 10mg	Atorvastatina 10-20mg	Atorvastatina 40-80mg
	Rosuvastatina 5-10mg	
Pravastatina 10-20mg	Sinvastatina 20-40mg	Rosuvastatina 20-40mg
	Pravastatina 40-80mg	
Lovastatina 20mg	Pitavastatina 2-4mg	Sinvastatina 40mg + Ezetimibe
	Fluvastatina 80mg	
Fluvastatina 20-40mg	Lovastatina 40mg	

Fonte: Adaptado de FALUDI *et al.* (2017).

Ao final deste subtópico, cita-se as contraindicações ao uso: mulheres grávidas, lactantes e pacientes com hepatopatias agudas. Cita-se também os possíveis efeitos colaterais associados: fadiga; insônia; cefaleia; desconforto gastrointestinal; neuropatia periférica; erupção cutânea; distúrbios cognitivos e, principalmente, mialgias; fraqueza e câibras. Efeitos colaterais mais graves são raros e incluem miopatia (miosite), hepatite e rabdomiólise. Não se recomenda a dosagem rotineira de transaminases e CPK diante do baixo custo e efetividade desta medida, porém deve-se ter essa avaliação basal e sempre que houver suspeita de hepato ou miotoxicidade (BAYS *et al.*, 2014).

A recomendação deste protocolo é que, em caso de CPK acima de 10 vezes o limite superior da normalidade (LSN) ou se dor muscular importante independentemente do nível de CPK, o tratamento seja suspenso e a reintrodução gradual da medicação pode ser avaliada caso a caso (PARKER *et al.*, 2013; STROES *et al.*, 2015). Se transaminases acima de três vezes o LSN, deve-se repetir o exame e avaliar outras etiologias. Caso confirmado, a redução da dose ou suspensão deverá ser feita a critério clínico (MAKI *et al.*, 2014; MAKI; DICKLIN; BAUM, 2015).

Na sequência, aborda-se o ezetimibe, indicado caso as estatinas não sejam suficientes para alcançar a redução desejada nos níveis de LDL-c ou em caso de intolerância à dose ideal. Ele atua no intestino delgado, inibindo a ação da proteína transportadora de colesterol (CPN1L1) e, quando associado a estatina, potencializa a redução do LDL-c entre 23 e 24%. Não causa efeitos colaterais significativos, porém recomenda-se que não seja utilizado por pacientes com doença hepática aguda (SUCHY *et al.*, 2011).

O subtópico subsequente é voltado para os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina-kexina tipo 9 (PCSK9), proteína que regula a reciclagem dos receptores de LDL, os quais foram aprovados em 2015 pela *Food and Drug Administration* (FDA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para prevenção primária em pacientes com hipercolesterolemia familiar ou na prevenção secundária em pacientes com doença aterosclerótica clínica (DAACL) e que necessitem de terapia adicional para redução de LDL-c. Quando adicionados a terapia máxima com estatina, podem reduzi-lo entre 35 e 60% (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2023; DIXON *et al.*, 2019; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2021).

Existem na classe o alirocumabe (75-150 mg, aplicado quinzenalmente) e o evolocumabe (140 mg quinzenais ou 420 mg mensais), medicamentos injetáveis de aplicação subcutânea. Como reações adversas, podem propiciar infecções do trato respiratório superior; erupções cutâneas; artralgia e reações no local de aplicação. Tanto o estudo “FOURIER” (que avaliou evolocumabe) quanto “ODYSSEY” (que avaliou alirocumabe) demonstraram redução de eventos cardiovasculares (SABATINE *et al.*, 2017; SCHWARTZ *et al.*, 2018).

Contudo, em janeiro de 2023, conforme publicado no Medscape, investigadores da *Restoring Invisible and Abandoned Trials* lançaram uma revisão em 2018, citando “inconsistências significativas e relatórios errados” sobre as informações do estudo “FOURIER”. Segundo o grupo, a adjudicação dos dados de mortalidade do ensaio sugere um risco maior de morte cardiovascular com evolocumabe entre pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida do que a originalmente notificada. Embora ainda não existam informações conclusivas, essa possibilidade merece muita atenção pois, de acordo com isso, a indicação poderá ser questionada (Medscape, 2023).

O último subtópico desta seção, aborda as “outras” opções terapêuticas disponíveis para tratamento da hipercolesterolemia, destacando-se nela os sequestradores de ácidos biliares (SABs), representados pela colestiramina, administrada via oral e atuante no íleo terminal, onde se liga aos ácidos biliares, aumentando sua excreção fecal. Em resposta à depleção de ácidos biliares, os níveis de colesterol hepático caem, levando ao aumento da síntese de colesterol e à expressão aumentada dos receptores hepáticos de LDL. Os níveis plasmáticos de LDL então caem devido ao aumento da captação no fígado para suprir seu estoque de colesterol e dar continuidade à síntese de novos ácidos biliares (BALLANTYNE, 2014). Citam-se ainda ácido bempedoico e inclisiran, aprovados pelo FDA porém ainda não disponíveis no Brasil.

O estudo “CLEAR” publicado no *New England Journal of Medicine* em 2019 – e do qual o grupo de pesquisa que desenvolve esta série de protocolos fez parte – mostrou que, em

associação à dose máxima de estatina tolerada, o ácido bempedoico foi capaz de reduzir significativamente os níveis de LDL-c sem aumentar efeitos adversos em uma população com DCVA e/ou hipercolesterolemia familiar. Embora ainda faltem estudos para avaliação quanto a redução de risco cardiovascular, parece uma boa alternativa aos inibidores de PCSK9 (RAY *et al.*, 2019).

O Quadro 8 resume as opções terapêuticas disponíveis para tratamento da hipercolesterolemia, e o Quadro 9 contém o resumo das suas indicações e metas de LDL-c a serem atingidas.

Quadro 8 – Tratamento medicamentoso da hipercolesterolemia.

MEDICAMENTOS	NOMES COMERCIAIS	POSOLOGIA
ESTATINAS		
Atorvastatina	Vast; Lipitor; Citalor; Liphthal; Torvaris; Obviso; Atorless	10-80mg, 1x/dia
Rosuvastatina	Trezor; Crestor; Zinpass	5-40mg, 1x/dia
Sinvastatina	Zocor; Sinvascor; Vaslip; Sinvax; Unak; Sinvastacor; Menocol	20-40mg, 1x/dia
Pravastatina	Pravacol; Colevacol; Hipovastin; Vastalia	40-80mg, 1x/dia
Pitavastatina	Ebatz; Lester; Pivast; Spivax	2-4mg, 1x/dia
Fluvastatina	Lescol; Lescol XL; Fluvastat	80mg, 1x/dia
Lovastatina	Lipdaune; Mevinacor; Tecnolip; Lipus; Mevlor	40mg, 1x/dia
EZETIMIBE		
Ezetimibe	Zetia; Ezetrol; Posicor; Ezet; Coratez; Dezemim; Teumib	10mg, 1x/dia
INIBIDORES PCSK9		
Alirocumabe	Praluent	75-150mg, 15 em 15 dias
Evolocumabe	Rephata	140mg, 15-15 dias ou 420mg, 1x/mês
RESINAS DE TROCA		
Colestiramina	Questran	1-6 envelopes (4-24g) em 60-90ml de água para cada envelope 12/12h

Fonte: Autorial.

Quadro 9 – Metas e recomendações terapêuticas de colesterol LDL e colesterol não HDL em pessoas com diabetes *mellitus* de acordo com risco cardiovascular.

RISCO	META LDL (mg/dL)	META NÃO HDL (mg/dL)	RECOMENDAÇÃO
BAIXO	<130	<160	Estatina de baixa/moderada intensidade (uso opcional)
INTERMEDIÁRIO	<100	<130	Estatina de baixa/moderada intensidade (uso considerado)
ALTO	<70	<100	Estatina de alta intensidade +/- Ezetimibe (uso recomendado)
MUITO ALTO	<50	<80	Estatina de alta intensidade +/- Ezetimibe +/- Inibidores da PCSK9 (uso mandatório)

Fonte: Autoral.

O tópico subsequente aborda o “Tratamento medicamentoso da hipertrigliceridemia”, iniciando com sua classificação de acordo com os níveis de TG (Quadro 10) e posteriormente discorre sobre as alternativas terapêuticas: fibratos, ômega 3 e ácido nicotínico.

Os medicamentos mais efetivos são os fibratos, que agem através do estímulo de receptores nucleares (denominados PPAR-alfa), que por sua vez levam ao aumento da produção e ação da lipase lipoproteica, enzima responsável pela hidrólise dos TG e assim, sua redução plasmática (entre 15 e 60%) (CATAPANO *et al.*, 2016; FALUDI *et al.*, 2017; IZAR; KASINSKI; FONSECA, 2009).

A redução dos TG transforma a LDL pequena e densa (mais aterogênica e característica do DM) em LDL normal. A partir dos mecanismos citados, os fibratos, podem propiciar também aumento de HDL-c (em 5 a 30%) e redução de LDL-c (máximo de 10 a 20%). Costumam ser bem tolerados, mas podem apresentar como efeitos colaterais: sintomas gastrointestinais; redução de libido; dores musculares; astenia; prurido; cefaleia e insônia. São contraindicados em mulheres grávidas ou lactantes, pacientes com litíase biliar ou com alteração da função hepática (CATAPANO *et al.*, 2016; FALUDI *et al.*, 2017; IZAR; KASINSKI; FONSECA, 2009). Foi elaborado o Quadro 11 para dispor as opções disponíveis no Brasil.

Quadro 11 – Tratamento medicamentoso da hipertrigliceridemia.

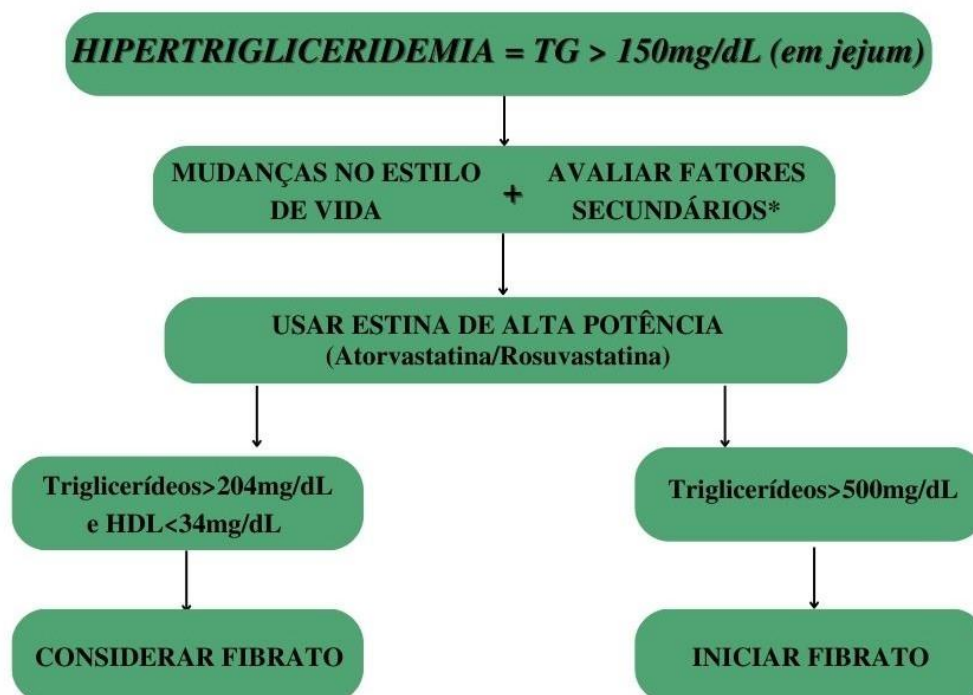
MEDICAMENTOS	NOMES COMERCIAIS	POSOLOGIA
FIBRATOS		
Fenofibrato	Lipidil, Lipanon, Reducofen, Lanpexio, Lipobrato, Hipofithy	160-250mg, 1x/dia
Ciprofibrato	Oroxadin, Lipless, Lipneo Ciprolipp	100mg, 1x/dia
Benzafibrato	Cedur Cedur retard	200mg, 2 a 3x/dia
Genfibrozila	Lopid	600mg, 1 a 2x/dia

Fonte: Autoral.

Destaque foi dado nessa seção ao estudo “PROMINENT”, publicado pelo *New England Journal of Medicine* em 2022 e que contou com a participação deste grupo de pesquisa, com o objetivo de avaliar se o pema-fibrato seria capaz de reduzir risco cardiovascular em indivíduos com DM2 e hipertrigliceridemia que já haviam tido algum evento cardiovascular prévio e já estivessem em terapia otimizada com estatina. A fase 2 do estudo havia demonstrado dados promissores, porém este foi interrompido em abril de 2022 por motivo de futilidade, ou seja, efetiva redução de TG sem redução de evento cardiovascular (DAS PRADHAN *et al.*, 2022).

A Figura 5 foi elaborada para resumir e simplificar o tratamento da hipertrigliceridemia:

Figura 5 – Tratamento da hipertrigliceridemia no paciente com diabetes *mellitus*.



Fonte: Autoral.

Legenda: TG = triglicérides; HDL = *high density lipoprotein*.

Na sequência, aborda-se a utilização de ômega 3 e o estudo “REDUCE-IT”, que mostrou redução de eventos isquêmicos, incluindo morte por doença cardiovascular ao utilizar ômega 3 na forma de etil icosapente (um EPA altamente purificado e estável) na dose total diária de 4g. Esse benefício foi observado nos pacientes já em uso de estatina com LDL-c controlado e elevação moderada de TG (135-499 mg/dL) como prevenção secundária e em pacientes diabéticos com mais um fator de risco associado (BHATT *et al.*, 2019). É válido ressaltar que essa medicação foi aprovada pelo FDA em 2019, mas até o momento segue sem aprovação pela ANVISA.

Ao final desta seção fala-se do ácido nicotínico: grandes estudos falharam em demonstrar benefício cardiovascular ao se associar niacina à terapia com estatina, a despeito da redução significativa de TG e aumento significativo de HDL. Pelo contrário, além da falta de eficácia, tais estudos demonstraram aumento significativo de efeitos adversos relacionados ao trato gastrointestinal, sistema músculo esquelético, pele e até inesperado aumento de sangramento, infecções e AVC isquêmico (AIM-HIGH INVESTIGATORS *et al.*, 2011; HPS2-THRIVE COLLABORATIVE GROUP *et al.*, 2014).

O último tópico de tratamento é voltado para “Situações especiais: idosos e pacientes com DRC”, destacando o cuidado necessário diante da maior incidência de efeitos colaterais e risco de interação medicamentosa nesta população. As diretrizes atuais frisam a necessidade de cautela ao se utilizar estatinas em pacientes acima de 75 anos; quando indicado, deve-se iniciar estatinas em moderada intensidade, observando-se a tolerabilidade e os efeitos colaterais (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2023). Quanto a DRC, recomenda-se que pacientes diabéticos usem estatina nas doses usualmente recomendadas quando acima de 18 anos e com taxa de filtração glomerular (TFG) ≥ 60 mL/minuto por $1,73\text{m}^2$. Nesse cenário, prefere-se o uso de atorvastatina.

Pacientes com DRC podem utilizar fibrato se hipertrigliceridemia grave ($\text{TG} > 1.000$ mg/dL), e ainda assim, de forma cuidadosa. Nesse caso, a dose de fibrato deve ser ajustada de acordo com a TFG (Quadro 12). (FERRO *et al.*, 2018; TING *et al.*, 2012; TONELLI; WANNER; KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES LIPID GUIDELINE DEVELOPMENT WORK GROUP MEMBERS, 2014).

Quadro 12 – Doses de fibratos usadas em ensaios clínicos randomizados de acordo com a taxa de filtração glomerular.

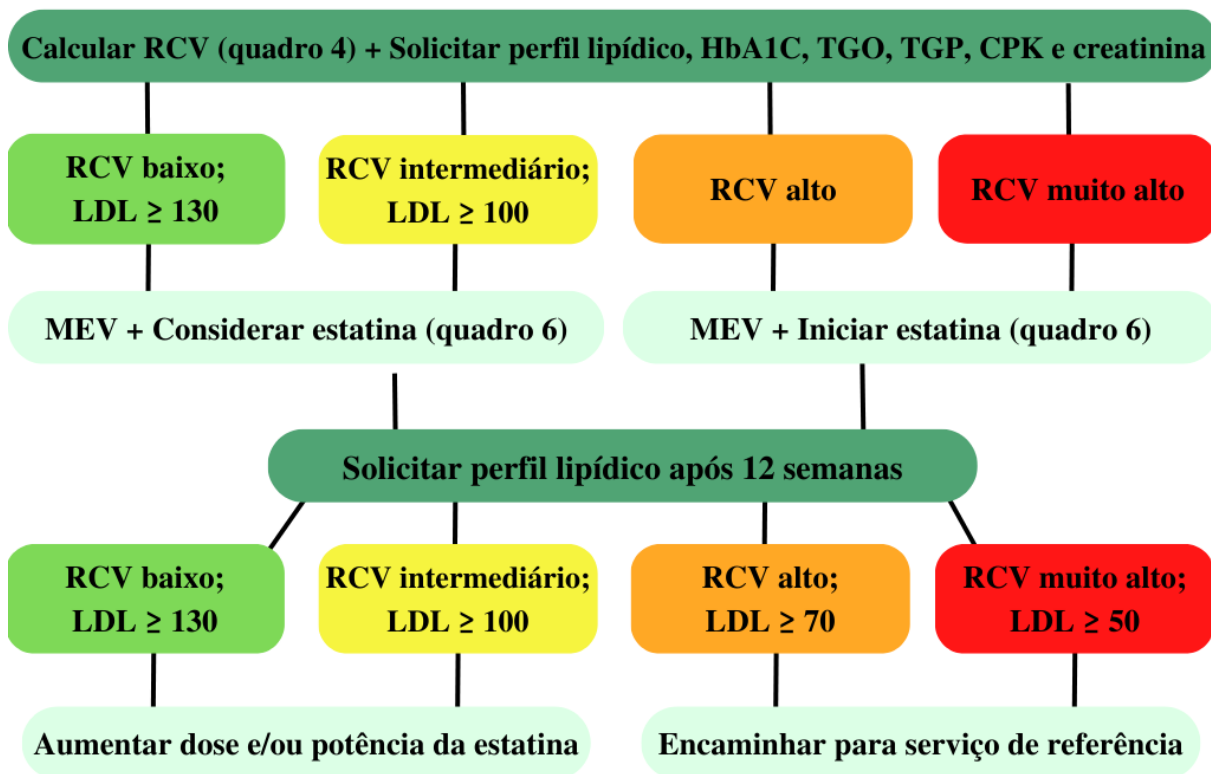
MEDICAMENTO/LDL-C	>90	60 a 90	15 a 59	<15
Bezafibrato	200mg, 3x/dia	200mg, 2x/dia	200mg, 1x/dia	Evitar
Ciprofibrato	200mg, 1x/dia	Desconhecida	Desconhecida	Desconhecida
Fenofibrato	200mg, 1x/dia	134mg, 1x/dia	67mg, 1x/dia	Evitar
Genfibrozila	600mg, 2x/dia	600mg, 2x/dia	600mg, 2x/dia	Evitar

Fonte: Adaptado de FALUDI *et al.* (2017).

Legenda: LDLc = fração *low density lipoprotein* do colesterol.

O protocolo foi finalizado com a apresentação de dois fluxogramas autorais, elaborados com o objetivo de tornar a definição de conduta e acompanhamento fácil e acessível tanto a médicos generalistas na atenção primária a saúde (Figura 6) quanto a especialistas da atenção secundária ou terciária (Figura 7).

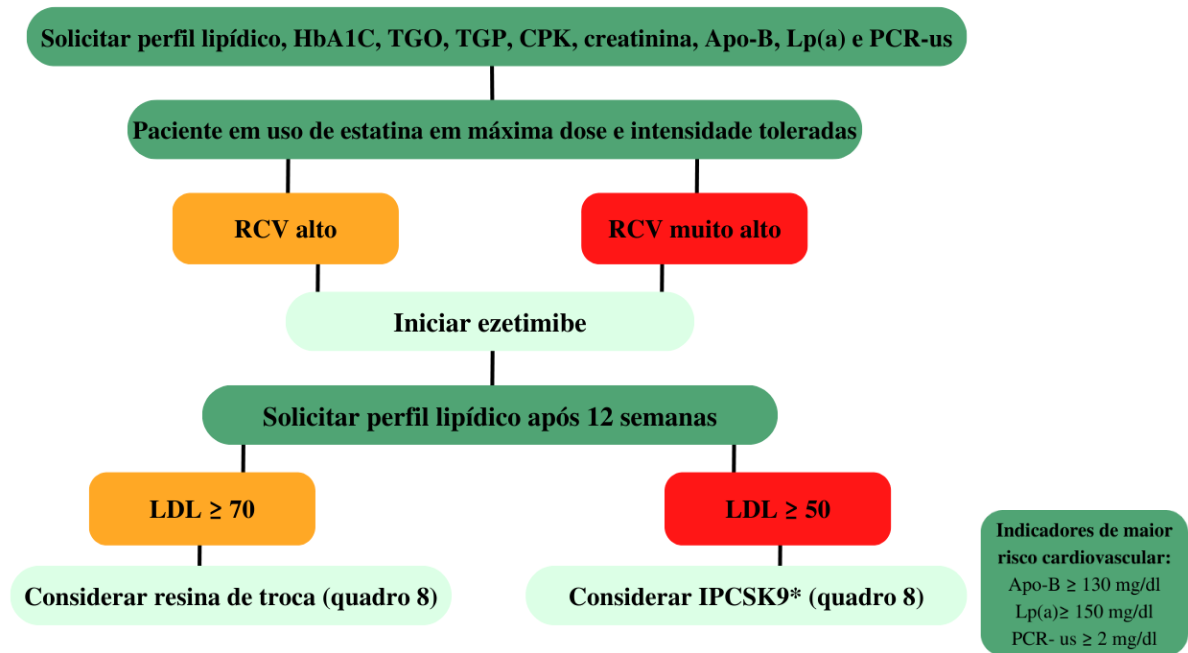
Figura 6 – Tratamento do paciente com diabetes *mellitus* na Atenção Primária de Saúde.



Fonte: Autoral.

Legenda: DM = diabetes *mellitus*; UBS = unidade básica de saúde; RCV = risco cardiovascular; HbA1C = fração A1C da hemoglobina; LDL = *low density lipoprotein*; MEV = mudança no estilo de vida.

Figura 7 – Tratamento do paciente com diabetes *mellitus* na Atenção Secundária e Terciária de Saúde.



Fonte: Autoral.

Legenda: DM = diabetes *mellitus*; RCV = risco cardiovascular; LDL = *low density lipoprotein*.

Nota: * Uso com cautela, preferência por alirocumabe.

5 APLICABILIDADE CLÍNICA

Alterações lipídicas não apenas são altamente prevalentes no paciente diabético como também são justificadas em partes pela própria doença de base. Esse conjunto de fatores faz das doenças cardiovasculares a principal causa de mortalidade destes pacientes. Tal risco pode ser reduzido ou evitado, caso sejam realizadas orientações específicas relacionadas a mudanças no estilo de vida e instituição de tratamento medicamentoso precoce nos pacientes indicados. Como medida de saúde pública, propomos a utilização do algoritmo citado desde a unidade básica de saúde – como forma de prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares – até serviços especializados.

6 CONCLUSÃO

O presente trabalho objetivou a criação de um protocolo clínico de tratamento da dislipidemia para o paciente diabético, contando com algoritmos de conduta para que, de maneira objetiva e didática, possa auxiliar os profissionais envolvidos no manejo desta situação.

O protocolo foi feito com linguagem de fácil entendimento, sendo estruturado por meio de figuras, quadros e fluxogramas com textos explicativos e ilustrativos a partir de uma revisão da literatura e posterior refinamento por especialistas na área de endocrinologia.

O material elaborado é capaz de abranger da atenção primária a terciária, sendo indicado para médicos generalistas e especialistas, que contarão com material prático na definição de condutas, de forma a contribuir para redução de risco cardiovascular deste paciente.

REFERÊNCIAS

- AIM-HIGH INVESTIGATORS *et al.* Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. **The New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 24, p. 2255–2267, 15 dez. 2011.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Introduction: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. **Diabetes Care**, v. 45, n. Supplement_1, p. S1–S2, 1 jan. 2022.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: *Standards of Medical Care in Diabetes—2023*. **Diabetes Care**, v. 45, n. Supplement_1, p. S39–S45, 1 jan. 2023.
- BALLANTYNE, C. **Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald’s Heart Disease**. 2. ed. Philadelphia: Saunders, 2014.
- BANSAL, S. *et al.* Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. **JAMA**, v. 298, n. 3, p. 309–316, 18 jul. 2007.
- BAYS, H. *et al.* An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 8, n. 3 Suppl, p. S47-57, 2014.
- BHATT, D. L. *et al.* Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 1, p. 11–22, 3 jan. 2019.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Chamada CNPq/MS/SAPS/DEPROS Nº 27/2020- Pesquisa em Doenças Crônicas Não Transmissíveis e Fatores de Risco Associados**. [s.l.: s.n.].
- CATAPANO, A. L. *et al.* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. **European Heart Journal**, v. 37, n. 39, p. 2999–3058, 14 out. 2016.
- DAS PRADHAN, A. *et al.* Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. **The New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 21, p. 1923–1934, 24 nov. 2022.
- DIXON, D. L. *et al.* Recent Updates on the Use of PCSK9 Inhibitors in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 21, n. 5, p. 16, maio 2019.
- FALUDI, A. A. *et al.* Diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes: posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, p. 1–31, dez. 2017.
- FERRO, C. J. *et al.* Lipid management in patients with chronic kidney disease. **Nature Reviews. Nephrology**, v. 14, n. 12, p. 727–749, dez. 2018.

FILIPPATOS, T. *et al.* Pathophysiology of Diabetic Dyslipidaemia. **Current Vascular Pharmacology**, v. 15, n. 6, p. 566–575, 2017.

GIUGLIANO, R. P. *et al.* Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). **Circulation**, v. 137, n. 15, p. 1571–1582, 10 abr. 2018.

GONDIM, T. DE M. *et al.* Pathophysiological aspects of atherogenic dyslipidemia and impact on homeostasis. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 49, n. 2, 2017.

HPS2-THRIVE COLLABORATIVE GROUP *et al.* Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. **The New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 3, p. 203–212, 17 jul. 2014.

IZAR, M. C. DE O.; KASINSKI, N.; FONSECA, F. A. Dislipidemias: diagnóstico e tratamento. Em: **Tratado de cardiologia da SOCESP**. São Paulo: Manoloe, 2009.

LANGSTED, A.; FREIBERG, J. J.; NORDESTGAARD, B. G. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. **Circulation**, v. 118, n. 20, p. 2047–2056, 11 nov. 2008.

LANGSTED, A.; NORDESTGAARD, B. G. Nonfasting Lipid Profiles: The Way of the Future. **Clinical Chemistry**, v. 61, n. 9, p. 1123–1125, set. 2015.

LAZARTE, J.; HEGELE, R. A. Dyslipidemia Management in Adults With Diabetes. **Canadian Journal of Diabetes**, v. 44, n. 1, p. 53–60, fev. 2020.

MAKI, K. C. *et al.* An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 8, n. 3 Suppl, p. S17-29, 2014.

MAKI, K. C.; DICKLIN, M. R.; BAUM, S. J. Statins and diabetes. **Cardiology Clinics**, v. 33, n. 2, p. 233–243, maio 2015.

NORDESTGAARD, B. G.; VARBO, A. Triglycerides and cardiovascular disease. **Lancet (London, England)**, v. 384, n. 9943, p. 626–635, 16 ago. 2014.

PARKER, B. A. *et al.* Effect of statins on skeletal muscle function. **Circulation**, v. 127, n. 1, p. 96–103, 1 jan. 2013.

Recount of FOURIER Data Finds Higher Mortality With Evolocumab. Disponível em: <https://www.medscape.com/viewarticle/986634>. Acesso em: 18 fev. 2023.

RIFAI, N. *et al.* Nonfasting Sample for the Determination of Routine Lipid Profile: Is It an Idea Whose Time Has Come? **Clinical Chemistry**, v. 62, n. 3, p. 428–435, mar. 2016.

SABATINE, M. S. *et al.* Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 18, p. 1713–1722, 4 maio 2017.

SCHWARTZ, G. G. *et al.* Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. **The New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 22, p. 2097–2107, 29 nov. 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2021-2022**. [s.l.] CLANNAD, 2021.

STROES, E. S. *et al.* Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. **European Heart Journal**, v. 36, n. 17, p. 1012–1022, 1 maio 2015.

SUCHY, D. *et al.* Ezetimibe – a new approach in hypercholesterolemia management. **Pharmacological reports: PR**, v. 63, n. 6, p. 1335–1348, 2011.

TING, R.-D. *et al.* Benefits and safety of long-term fenofibrate therapy in people with type 2 diabetes and renal impairment: the FIELD Study. **Diabetes Care**, v. 35, n. 2, p. 218–225, fev. 2012.

TONELLI, M.; WANNER, C.; KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES LIPID GUIDELINE DEVELOPMENT WORK GROUP MEMBERS. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. **Annals of Internal Medicine**, v. 160, n. 3, p. 182, 4 fev. 2014.

VERGÈS, B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? **Diabetologia**, v. 58, n. 5, p. 886–899, maio 2015.

VILLAR, L. **Endocrinologia clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2021.

WU, L.; PARHOFER, K. G. Diabetic dyslipidemia. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 63, n. 12, p. 1469–1479, dez. 2014.

ANEXO A – PROTOCOLO NA ÍNTEGRA

**PPG
DIABETES**
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM
ATENÇÃO E ESTUDO CLÍNICO NO DIABETES



DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES DO DIABETES MELLITUS

DISLIPIDEMIA



AUTORES:

João Soares Felício

Karem Miléo Felício

Amanda de Oliveira Góes Palácios



PREFÁCIO

O presente protocolo visa abordar de forma ampla os principais achados consolidados na literatura sobre o diagnóstico e o tratamento das complicações do diabetes *mellitus*. Este documento traz atualizações sobre dislipidemia em pessoas com diabetes, voltado a profissionais da saúde que estão diariamente na assistência de pacientes acometidos por esta doença crônica de grande prevalência no Brasil e no mundo e que, sabidamente, acarreta múltiplas complicações a esse público. Para a elaboração deste protocolo com as informações mais recentes relacionadas ao tema, foi realizada uma revisão integrativa de literatura, seguida da análise por especialistas na área, que resultaram em um total de 69 referências, que embasaram teoricamente este documento. Escrito por autores experientes na área da clínica médica e da endocrinologia, o presente trabalho possui a inovação da didática por meio de fluxogramas objetivos, a fim de promover o diagnóstico e o tratamento eficaz dos pacientes assistidos tanto na atenção básica quanto em serviços secundários e terciários de saúde. Somos gratos aos colaboradores que trabalharam na consolidação deste projeto e esperamos contribuir com a sociedade médica e civil por meio da produção deste volume repleto de informações atualizadas e embasadas no amplo repertório acerca da temática discutida.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Metabolismo endógeno e exógeno dos lipídios e lipoproteínas.....	5
Figura 2 – Fisiopatologia da dislipidemia no diabetes <i>mellitus</i>	8
Figura 3 – Exames laboratoriais para diagnóstico.....	9
Figura 4 – Estratificação de risco cardiovascular.....	14
Figura 5 – Tratamento da hipertrigliceridemia no paciente com diabetes <i>mellitus</i>	24
Figura 6 – Tratamento do paciente com diabetes <i>mellitus</i> na unidade básica de saúde.....	32
Figura 7 – Tratamento do paciente com diabetes <i>mellitus</i> em serviço de referência.....	33

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Características das lipoproteínas.....	2
Quadro 2 – Classificação das dislipidemias.....	6
Quadro 3 – Valores lipídicos de referência para pacientes acima de 20 anos.....	10
Quadro 4 – Estratificação de risco cardiovascular	13
Quadro 5 – Metas terapêuticas de colesterol LDL e colesterol não HDL de acordo com o risco cardiovascular.....	15
Quadro 6 – Estatinas e suas intensidades de acordo com a dosagem diária.....	16
Quadro 7 – Medicamentos que inibem a CYP3A4.....	18
Quadro 8 – Tratamento medicamentoso da hipercolesterolemia.....	21
Quadro 9 – Metas terapêuticas de colesterol LDL e colesterol não HDL em pessoas com diabetes <i>mellitus</i> de acordo com risco cardiovascular.....	22
Quadro 10 – Classificação dos triglicerídeos.....	23
Quadro 11 – Tratamento medicamentoso da hipertrigliceridemia.....	25
Quadro 12 – Doses de fibratos usados em ensaios clínicos randomizados para pacientes com taxa de filtração glomerular < 60 mL/minuto por 1,73m ²	28

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	FISIOPATOLOGIA.....	11
2.1	Ciclo exógeno do colesterol.....	12
2.2	Ciclo endógeno do colesterol.....	12
3	DIAGNÓSTICO: EXAMES LABORATORIAIS.....	18
4	ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR.....	21
5	TRATAMENTO MEDICAMENTOSO.....	24
5.1	Tratamento da hipercolesterolemia.....	24
5.1.1	Estatinas.....	24
5.1.2	Ezetimibe.....	27
5.1.3	Inibidores da PCSK9.....	27
5.1.4	Outros.....	28
5.2	Tratamento da hipertrigliceridemia.....	31
5.2.1	Fibratos.....	32
5.2.2	Ômega 3.....	35
5.2.3	Ácido Nicotínico.....	35
5.3	Situações especiais: idosos e pacientes com DRC.....	35
6	PERSPECTIVAS FUTURAS.....	38
7	APLICABILIDADE CLÍNICA.....	40
	REFERÊNCIAS.....	43

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é um fator de risco independente para doenças cardiovasculares (DCV). Além disso, o diagnóstico sabidamente aumenta o risco para acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, insuficiência cardíaca (IC), doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) e doença microvascular. Tudo isso impacta diretamente no risco de mortalidade e na qualidade de vida desses pacientes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2021).

O risco de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) em pacientes com diabetes é amplificado por vários fatores aterogênicos frequentemente concomitantes, incluindo obesidade abdominal, resistência insulínica, doença hepática gordurosa não alcoólica, hipertensão, inflamação de baixo grau, aumento do estresse oxidativo, estado pró-coagulante, disfunção endotelial, aumento da rigidez da parede arterial e alterações cardiorrenais (LAZARTE; HEGELE, 2020).

A dislipidemia (DLP), caracterizada por um espectro de mudanças quantitativas e qualitativas nos lipídios e lipoproteínas, é uma anormalidade metabólica comumente associada ao diabetes. Embora a fisiopatologia da dislipidemia no DM seja complexa e ainda parcialmente compreendida, acredita-se que a resistência insulínica seja seu principal gatilho (WU; PARHOFER, 2014).

A hipertrigliceridemia associada à redução da fração HDL do colesterol (HDL-c) apresenta-se como a alteração lipídica mais frequente no diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Já as concentrações da fração LDL do colesterol (LDL-c) não apresentam diferenças significativas quando comparadas às de indivíduos sem diabetes, embora essas partículas sejam sabidamente mais aterogênicas. Diversos ensaios clínicos e metanálises demonstraram que o controle das dislipidemias – em especial as reduções mais intensas de LDL-c – estão associadas a redução de eventos e da mortalidade de origem cardiovascular (FILIPPATOS *et al.*, 2017; GIUGLIANO *et al.*, 2018; VERGÈS, 2015).

O tratamento da dislipidemia no DM visa prioritariamente redução de eventos e de mortalidade por doenças cardiovasculares ateroscleróticas. Esse manejo baseia-se em medidas não medicamentosas, relacionadas ao estilo de vida do paciente, juntamente ao tratamento medicamentoso recomendado a partir de valores alvos lipídicos a serem atingidos. Este protocolo visa abordar exclusivamente o tratamento medicamentoso da dislipidemia do DM, visto que os demais aspectos já foram abordados em protocolos anteriores.

2 FISIOPATOLOGIA

O termo metabolismo lipídico refere-se, para além da absorção, à solubilização e ao transporte de lipídeos (fosfolípidos, colesterol, triglicérides e ácidos graxos) através de lipoproteínas, tendo em vista que gorduras em geral possuem carácter hidrofóbico, mas circulam no ambiente aquoso plasmático. A composição das lipoproteínas inclui uma parte hidrofóbica, que acopla na molécula lipídica, e uma parte hidrofílica, composta pelas apolipoproteínas; essas últimas possuem diversas funções no metabolismo lipídico, como na formação intracelular de partículas lipoproteicas, na ligação a receptores de membrana e na atuação como cofatores enzimáticos (CATAPANO *et al.*, 2016).

Com relação às lipoproteínas, estas podem ser classificadas em dois grandes grupos com importância funcional fisiológica: as ricas em triglicérides (TG), representadas pelos quilomícrons, de origem intestinal, e pelo *very low density lipoprotein* (VLDL), de origem hepática; e as ricas em colesterol, representadas pelo *low density lipoprotein* (LDL), e pelo *high density lipoprotein* (HDL). O processo de digestão lipídica envolve uma complexa cascata sobretudo de vias intestinais e hepáticas. Qualquer alteração nesse processo resulta no que se denomina dislipidemia (DLP) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2021) (Quadro 1).

Quadro 1 – Características das lipoproteínas.

LIPOPROTEÍNAS	QM	REMANESCENTES DE QM	VLDL	IDL	LDL	HDL
DISTRIBUIÇÃO	85% TG	60% TG 20% Col	55% TG 20% Col	35% TG 25% Col	5% TG 60% Col	5% TG 20% Col
ORIGEM	Intestino	Derivados dos QM	Fígado	Derivados do VLDL	Derivados do IDL	Fígado Intestino Plasma
APOLIPOPROTEÍNAS	B48, AI, AIV, E, CI, CII, CIII	B48, E	B100, E CI, CII, CIII	B100, E	B100	AI, AII, CI, CII, CIII, E

Fonte: Adaptado de VILLAR (2021).

Legenda: TG = triglicérides; Col = colesterol; QM = quilomícron; VLDL = *very low density lipoprotein*; LDL = *low density lipoprotein*; HDL = *high density lipoprotein*; IDL = *intermediate density lipoproteins*.

2.1 Ciclo exógeno do colesterol

O primeiro ciclo se inicia com a gordura ingerida na alimentação, a qual é absorvida através do enterócito para a linfa intestinal. Ainda na luz do intestino, ocorre a digestão dos TG em monoglicerídeos e ácidos graxos por ação dos sucos pancreático e biliar. As micelas, formadas após a hidrólise dos TG, passam facilmente pela borda em escova dos enterócitos, enquanto que o colesterol necessita da proteína Niemann-Pick C1-like1 (NPC1-L1) para realizar a transporte pela membrana apical das células intestinais (RAMASAMY, 2014). Após a passagem para a linfa, ocorre a formação de novas moléculas ricas em TG, chamadas de quilomícrons (QM). Além de triglicérides, faz parte da composição dos quilomícrons uma pequena quantidade de fosfolipídios, colesterol e apolipoproteína B do tipo B-48 (MELMED *et al.*, 2019).

Os quilomícrons em seguida passam pelo ducto torácico (linfático), deste para a circulação e, por fim, para os tecidos periféricos, onde sofrem a ação da enzima lipase lipoproteica (LPL). Esta enzima é estimulada, dentre outros, pela ação da insulina. Após a ação da LPL e a remoção de TG dos quilomícrons, essas moléculas passam a chamar-se quilomícrons remanescentes, agora enriquecidas em colesterol (RAMASAMY, 2014) (Figura 1).

Os quilomícrons remanescentes seguem para o fígado, onde são captados através de receptores Apo-B e Apo-E. Portanto, os QM só devem ser encontrados no plasma no período pós-prandial, tendo em vista que cabe ao ciclo exógeno a hidrolização completa dessas moléculas (RAMASAMY, 2014).

2.2 Ciclo endógeno do colesterol

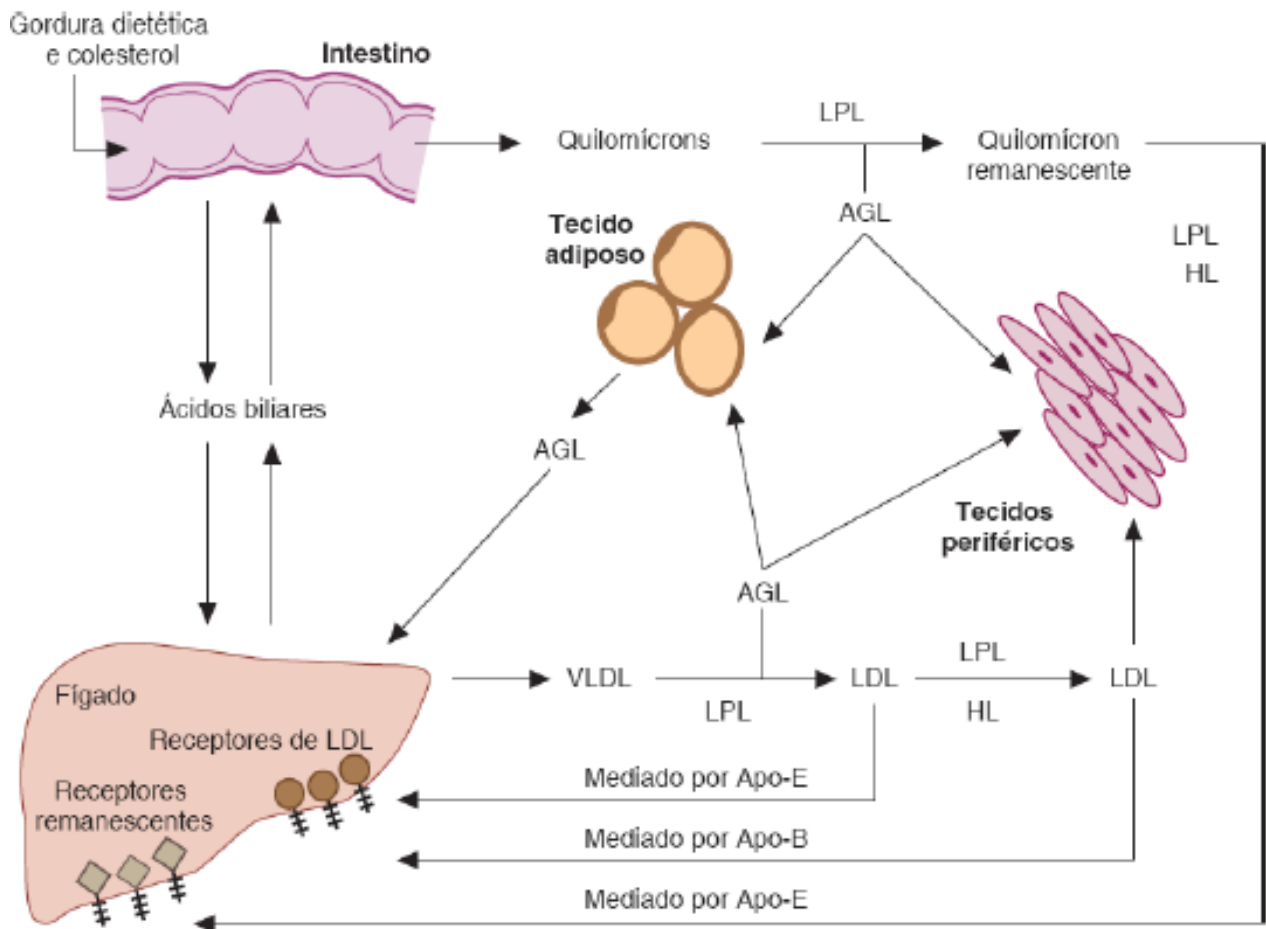
É no fígado que quase todas as lipoproteínas são formadas e onde ocorre a síntese da maior parte do colesterol plasmático, dos fosfolipídios e dos triglicerídeos. A VLDL, cuja proteína estrutural é a apo B-100, transporta o TG sintetizado no fígado para os tecidos periféricos e, ainda sob ação da LPL endotelial, a VLDL é transformada em *intermediate density lipoprotein* (IDL - ou remanescentes de VLDL). Essas últimas podem tanto ser removidas do fígado quanto transformadas em LDL – o principal carreador do colesterol plasmático em jejum – pela lipase hepática (HL) (MELMED *et al.*, 2019). Ao longo do ciclo endógeno, as moléculas se tornam reduzidas em triglicerídeos e ricas em colesterol.

A molécula de LDL retornará ao fígado, onde será captada pelos receptores Apo-B e Apo-E. De volta a este órgão, a LDL é absorvida pelo hepatócito e o seu conteúdo desmembrado; os componentes proteicos são transformados em aminoácidos e os ésteres de colesterol hidrolisados. O colesterol não esterificado remanescente se acumula no citoplasma celular e suprime a atividade da enzima *3-hidroxi,3-metilglutaril coenzima A* (HMGCoA) redutase, enzima-chave na síntese intracelular de colesterol no fígado, resultando na diminuição da síntese celular de colesterol e da expressão do receptor da LDL (MELMED *et al.*, 2019).

As partículas de HDL podem ser formadas a partir do QM e do VLDL ou sintetizadas pelo próprio fígado na forma de uma partícula discoide (HDL nascente). Há ainda a subdivisão entre HDL² e HDL³, que leva em consideração fatores como tamanho e densidade. Essa subdivisão é relevante porque a HDL², é responsável pelo transporte reverso do colesterol, processo de retorno do colesterol excedente dos tecidos periféricos para o fígado. No plasma, a enzima proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP), promove uma troca entre as moléculas de VLDL, IDL e LDL, que doam TG à molécula de HDL enquanto esta última doa colesterol às primeiras (transporte reverso), fazendo com que as partículas de LDL fiquem cada vez mais ricas em colesterol (RAMASAMY, 2014).

Ainda sobre as lipoproteínas, tem-se a Lp(a), com estrutura básica muito semelhante à LDL, diferindo da última pela presença da apolipoproteína(a) ligada à Apo-B100, característica do LDL. Além dessa semelhança, apresenta também um alto grau de similaridade com o plasminogênio, conferindo-lhe propriedades trombogênicas, podendo então ser considerado um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença arterial coronariana (DAC). Seus níveis no organismo sofrem pouca influência ambiental, sendo esses determinados majoritariamente por fatores genéticos (MELMED *et al.*, 2019).

Figura 1 – Metabolismo endógeno e exógeno dos lipídios e lipoproteínas.



Fonte: VILLAR (2021).

Legenda: AGL: ácidos graxos livres; LPL: lipase lipoproteica; HL: lipase hepática.

De acordo com a Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, as DLPs podem ser classificadas em primárias – quando existe influência genética ou não possuem causa aparente – e secundárias – quando o principal fator desencadeante envolve outras doenças, o uso de medicamentos, e/ou os hábitos de vida do indivíduo, sendo geralmente associadas à algum transtorno metabólico de base. A classificação ainda pode levar em consideração os componentes lipídicos que estão alterados. Esses fatores, tanto inerentes quanto adquiridos, atuam em sinergismo para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, responsável por grande morbimortalidade nos pacientes com DM (GONDIM *et al.*, 2017) (Quadro 2).

Quadro 2 – Classificação das dislipidemias.

ETIOLÓGICA	<i>PRIMÁRIA</i>	GENÉTICA OU IDIOPÁTICA
	<i>SECUNDÁRIA</i>	HÁBITOS DE VIDA; DIABETES MELLITUS TIPO 2 OUTRAS DOENÇAS DE BASE (HIPOTIREOIDISMO, INSUFICIÊNCIA RENAL, OBESIDADE, ETC.)
LABORATORIAL	HIPERCOLESTEROLEMIA ISOLADA (↑LDL)	
	HIPERTRIGLICERIDEMIA ISOLADA (↑TG)	
	HIPERLIPIDEMIA MISTA (↑LDL E TG)	
	HDL BAIXO	

Fonte: Adaptada de GONDIM *et al.* (2017).

Legenda: TG = triglicérides; LDL = *low density lipoprotein*; HDL = *high density lipoprotein*.

Os principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da DLP relacionam fatores genéticos e ambientais, como as alterações metabólicas atribuídas a variantes genéticas de enzimas ou de apolipoproteínas e o consumo excessivo de gorduras, respectivamente. No caso da DLP associada ao DM, comumente existem mutações em múltiplos genes (poligênicas) envolvidos no metabolismo lipídico, levando a hipercolesterolemias que dependem da interação com fatores ambientais para determinar o fenótipo do perfil lipídico (CHACRA; SANTOS, 2014).

A hipercolesterolemia resultante do acúmulo plasmático de lipoproteínas ricas em colesterol (LDL e VLDL) agride gradativamente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre, contribuindo para o desenvolvimento de uma reação inflamatória crônica local, cuja principal consequência é a doença arterial coronariana (DAC), que por sua vez implica considerável risco cardiovascular (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2021).

Em condições fisiológicas, o endotélio vascular libera substâncias com propriedades antiaterogênicas, sendo o óxido nítrico (NO) a principal delas; a perda da atividade biológica do NO se traduz em disfunção endotelial. Em sequência à essa perda funcional, a permeabilidade da parede íntima torna os vasos mais suscetíveis a lesões e a reações inflamatórias, as quais resultam no remodelamento e na hipertrofia vascular a longo prazo pela

citotoxicidade dos processos oxidativos inerentes à degradação dos lipídeos e à essa disfunção (GONDIM *et al.*, 2017; MARTINEZ; MURAD, 2014).

Nesse cenário, a hipertrigliceridemia, característica da dislipidemia aterogênica, estimula fatores de coagulação que favorecem tanto a formação de trombos no lúmen dos vasos sanguíneos, quanto a inibição do processo fibrinolítico responsável por remover da circulação coágulos que possam obstruir o fluxo sanguíneo (GONDIM *et al.*, 2017), causando danos à saúde vascular e elevando ainda mais o risco cardiovascular de seus portadores.

A resistência insulínica e a hiperinsulinemia – características do DM2 – favorecem mecanismos ligados à aterosclerose e à hipertensão arterial sistêmica (HAS); entre estes, destacam-se: a deficiência da atividade da lipase lipoproteica (LPL); o acúmulo dos triglicérides (TG) plasmáticos; a LDL rica em TG e a ação da colesterol-ester-transfer proteína (CETP), acarretando maior quantidade de LDL pequena e densa, esta última mais aterogênica. A ação antiaterogênica da insulina, em pacientes normoinsulinêmicos, usualmente se dá por meio da liberação de óxido nítrico pela via de ativação da proteína cinase (AKT); já em pacientes que apresentam resistência insulínica, ocorre a ativação da via da proteína ativada-rasmitogênio (ras-MAP cinase), transformando-se em via pró-aterogênica (XIAO *et al.*, 2016).

Em indivíduos com DM2, ocorre um desbalanço entre as partículas antiaterogênicas (HDL e apolipoproteína A1) e pró-aterogênicas (apolipoproteína B e quilomícrons). Além disso, a liberação de espécies livres de oxigênio pelos macrófagos promove menor biodisponibilidade de NO, e a hiperglicemia estimula o radical superóxido, que por sua vez aumenta a oxidação do LDL, favorecendo, assim, a formação de células espumosas e o aumento da agregação plaquetária (MARTINEZ; MURAD, 2014).

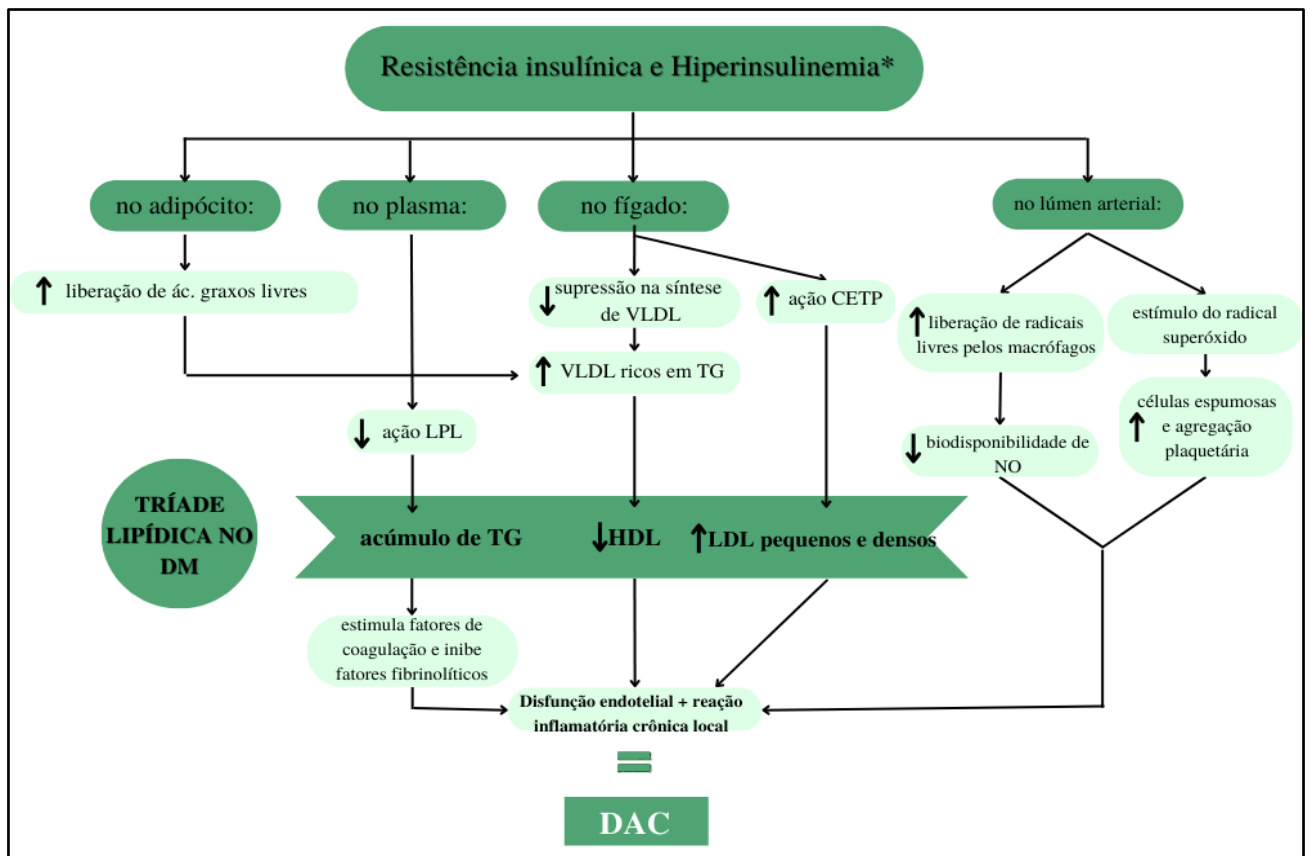
No diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), visto que a resistência insulínica não faz parte da sua fisiopatologia e sim a deficiência desse hormônio, o uso correto da insulino terapia e consequente controle dos níveis glicêmicos diminui drasticamente o impacto da doença no metabolismo lipídico, gerando pouca ou nenhuma alteração. Em contrapartida, pacientes com DM1 mal controlado ou associado à obesidade ou à síndrome metabólica tendem a manifestar alterações lipídicas semelhantes às que ocorrem no DM2 (ATHYROS *et al.*, 2018).

Resumidamente, o perfil lipídico associado à hiperinsulinemia compreende a seguinte tríade lipídica: aumento moderado de triglicérides; redução do HDL e presença de LDL pequena e densa. No adipócito, a resistência insulínica causa um aumento na liberação de ácidos graxos livres, enquanto no fígado determina uma menor supressão na síntese de VLDL, levando a liberação de um excesso de partículas VLDL grandes e ricas em triglicérides, que por sua

vez geram uma cascata de eventos de troca que culminam na redução nos níveis de colesterol HDL, o que proporciona o desbalanço anteriormente citado (POZZAN *et al.*, 2004).

Outras alterações, tais como a redução da ação da lipoproteína-lipase e o aumento da ação da lipase hepática, também são fundamentais para a completa expressão fenotípica da tríade lipídica, contribuindo para a transformação do LDL em partículas de menor diâmetro e maior densidade, além de atuar na manutenção da circulação de lipoproteínas remanescentes ricas em colesterol, em um estado de lipemia pós-prandial (POZZAN *et al.*, 2004) (Figura 2).

Figura 2 – Fisiopatologia da dislipidemia no diabetes *mellitus*.



Fonte: Autoral.

Legenda: ác = ácido; LPL = lipase lipoproteica; CETP = colesterol-ester-transfer proteína; NO = óxido nítrico; TG = triglicérides; Col = colesterol; QM = quilomícron; VLDL = *very low density lipoprotein*; LDL = *low density lipoprotein*; HDL = *high density lipoprotein*; IDL = *intermediate density lipoproteins*; DAC = doença arterial coronariana.

Nota: O fluxograma aplica-se a portadores de DM1 mal controlados e DM2; pacientes com DM1 bem controlados apresentam pouca ou nenhuma alteração lipídica.

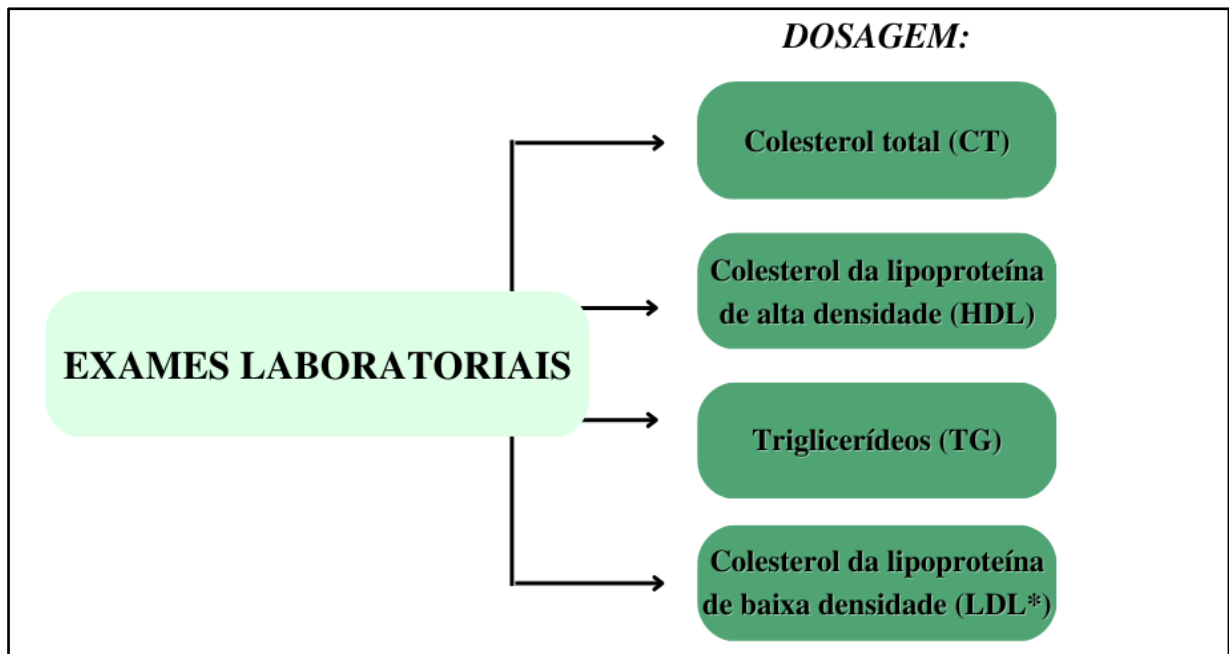
3 DIAGNÓSTICO: EXAMES LABORATORIAIS

Na avaliação do perfil lipídico devem ser solicitados: dosagem de colesterol total (CT), HDL-c, TG e LDL-c. O LDL-c pode ser calculado pela equação de Friedewald:

$$\text{LDLc} = \text{CT} - \text{HDLc} - \frac{\text{TG}}{5}$$

Em que “TG/5” representa o colesterol da lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL-c). Em pacientes com hipertrigliceridemia (TG > 400mg/dL), a equação é imprecisa (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2021)

Figura 3 – Exames laboratoriais para diagnóstico de dislipidemia.



Fonte: Autoral.

Nota: Utilizar colesterol não HDL se TG > 400 mg/dl.

De acordo com a Diretriz Brasileira de 2017, adultos acima de 20 anos apresentam como valores lipídicos desejáveis os descritos no Quadro 3. Estudos populacionais sugerem que valores de LDL-c em torno de 100 mg/dl são associados a baixo risco cardiovascular (GRUNDY *et al.*, 2019). Valores específicos para pacientes com DM2 devem respeitar a estratificação de risco e serão abordados posteriormente (Quadro 5).

Quadro 3 – Valores lipídicos de referência para pacientes acima de 20 anos.

LÍPIDE	Valores desejáveis (mg/dL)
Colesterol total	<190
HDL-c	>40
Triglicerídeos	<150

Fonte: Adaptado da GONDIM *et al.* (2017).

Legenda: HDL-c = fração de colesterol de lipoproteína de alta densidade.

As alterações lipídicas características do DM são aumento de TG e redução de HDL-c, embora seja conhecido que as partículas de LDL-c desses pacientes apresentam maior potencial aterogênico. Como em situação de hipertrigliceridemia o cálculo de LDL-c torna-se menos confiável, aconselha-se a utilização do colesterol não HDL com a finalidade de melhorar a quantificação de lipoproteínas aterogênicas circulantes no plasma se TG acima de 400 mg/dl (FALUDI *et al.*, 2017).

ATENÇÃO

DEVE-SE UTILIZAR O NÃO HDL-C EM CASOS DE HIPERTRIGLICERIDEMIA SE TG > 300 MG/DL (CÁLCULO DO LDL-C NÃO CONFIÁVEL)

O perfil lipídico deve ser avaliado no momento do diagnóstico de DM e sequencialmente de acordo com critério clínico. Uma vez iniciado tratamento com estatina, novo perfil deve ser solicitado após 12 semanas para ajuste de dose, e então anualmente para monitorização terapêutica (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2023).

Tradicionalmente, recomendava-se que essa avaliação laboratorial fosse feita após jejum de 12 horas, em indivíduos com dieta habitual, estado metabólico e peso estáveis há no mínimo duas semanas antes da realização do exame. Recomenda-se evitar a ingestão de álcool e a prática de exercício físico vigoroso nas 72 e 24 horas que antecedem a coleta de sangue

(SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2021). Porém, publicações e diretrizes recentes antecipam a recomendação do fim do jejum para essa avaliação visto que este não reflete o estado metabólico habitual e estudos mostram que a elevação de TG pós prandial está associada a maior risco cardiovascular, sendo uma informação importante (BANSAL *et al.*, 2007; LANGSTED; FREIBERG; NORDESTGAARD, 2008; LANGSTED; NORDESTGAARD, 2015; NORDESTGAARD; VARBO, 2014; RIFAI *et al.*, 2016). Pacientes idosos, diabéticos, gestantes e crianças certamente se beneficiarão desta recomendação (FALUDI *et al.*, 2017).

O estado pós prandial não altera significativamente os níveis de CT, HDL-c e apoproteínas, mas os níveis de TG sofrem incremento nessa condição, devendo assim ser considerado um valor diferenciado neste caso. Em situações específicas em que os níveis de TG são acima de 400 mg/dl; histórico pessoal de DCV aterosclerótica precoce e história de hiperlipemia genética, deve-se solicitar avaliação lipídica em jejum (GRUNDY *et al.*, 2019).

A dosagem de apo-B e lipoproteína (a) [Lp(a)] está diretamente relacionada aos níveis de LDL-c e, em casos selecionados, esses exames podem contribuir de forma adicional. Triglicerídeos acima de 200 mg/dl seriam uma indicação relativa para dosagem de apo-B, enquanto histórico familiar de DCVA precoce ou histórico pessoal não justificado de outros fatores de risco seriam uma indicação relativa para dosagem de Lp(a). Nesses casos, ApoB \geq 130 mg/dl; Lp(a) \geq 50 mg/dl e proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) \geq 2 mg/L estão associadas a maior risco CV (GRUNDY *et al.*, 2019; RAMASAMY, 2018).

4 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR

Embora esteja clara a relação entre DM (tanto tipo 2, quanto tipo 1) e risco cardiovascular, sabe-se também que existe grande heterogeneidade do risco de doença coronariana a depender de características de determinado subgrupo. Diante disso, passou a ser necessário estratificar o risco cardiovascular desses pacientes, de maneira a evitar o subtratamento dos grupos de maior risco, bem como o tratamento excessivo do paciente de menor risco (FALUDI *et al.*, 2017).

A *American Diabetes Association* (ADA), juntamente com o *American College of Cardiology* (ACC), propõem a utilização de ferramentas com esta finalidade, como a disponível online em <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-estimator-Plus>, para o cálculo do risco de doença coronariana em 10 anos (ASCVD *risk*). Esta ferramenta utiliza os parâmetros idade; sexo; etnia; níveis de pressão arterial sistólica e diastólica; colesterol total; colesterol LDL e colesterol HDL; histórico de DM; tabagismo e tratamento com anti-hipertensivos; estatina e/ou antiagregantes plaquetário. De acordo com essa avaliação, os pacientes serão classificados em: baixo risco (<5%); limítrofe (5% a 7.4%); risco intermediário (7.5% a 19.9%) e alto risco ($\geq 20\%$), tendo sua terapêutica hipolipemiante guiada a partir disso (ADA, 2023).

A diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes de 2017 corrobora esse raciocínio, porém sua estratificação leva em consideração mais parâmetros: idade; presença de fatores de risco tradicionais (Quadro 1); existência de marcadores de aterosclerose subclínica (Quadro 2) e ocorrência de eventos cardiovasculares (Quadro 3). Nela, os pacientes serão classificados em quatro categorias de acordo com o risco de eventos coronarianos em 10 anos: baixo (<10%); intermediário (10 a 20%); alto (20 a 30%) e muito alto risco (> 30%) (FALUDI *et al.*, 2017). Esta diretriz foi eleita como referência de base para elaboração do quadro de estratificação de risco presente neste protocolo (quadro 4).

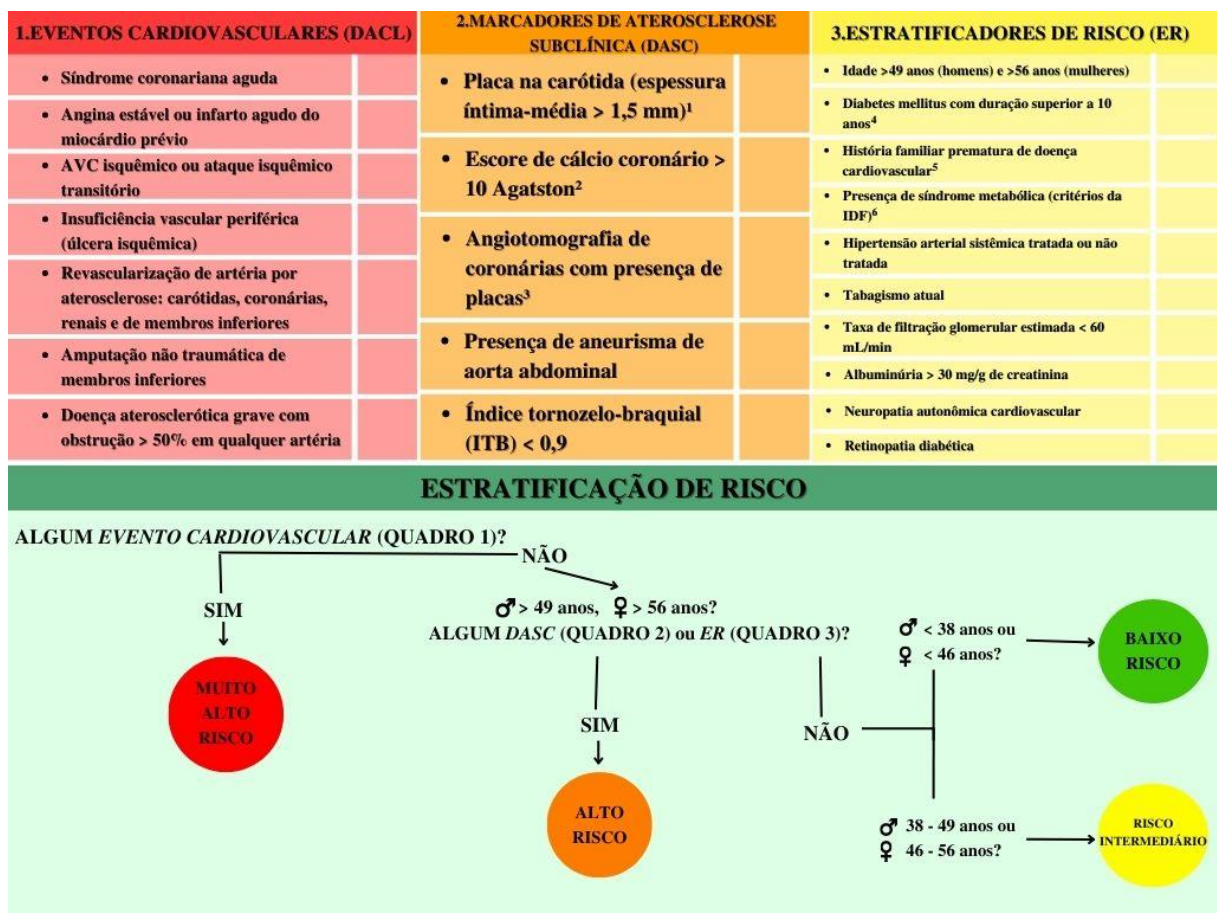
A última diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes acrescenta ainda que as calculadoras de estratificação de risco não devem ser utilizadas em pacientes com DM2, uma vez consideradas imprecisas nessa população, sendo úteis apenas em pacientes com DM1 há menos de 20 anos. Neste caso, a calculadora a ser utilizada deve ser a *Steno T1 Risk Engine*, disponível online através do link <https://steno.shinyapps.io/T1RiskEngine/>.

Segundo Faludi *et al.* (2017), os pacientes são classificados dentre as categorias abaixo:

- Baixo risco: homens abaixo de 38 anos e mulheres abaixo de 46 anos sem fatores de risco tradicionais;

- Risco intermediário: homens entre 38 e 49 anos, mulheres entre 46 e 56 anos sem fatores de risco tradicionais;
- Alto risco: homens acima de 49 anos, mulheres acima de 56 anos ou na presença de pelo menos um fator de risco tradicional ou na existência de algum marcador de aterosclerose subclínica;
- Muito alto risco: ocorrência de eventos cardiovasculares, independentemente da idade.

Quadro 4 – Estratificação de risco cardiovascular.



Fonte: Autoral.

Legenda: AVC = acidente vascular encefálico; IDF = *International Diabetes Federation*.

Nota: ¹ Determinada por ecodoppler de artérias carótidas.

² Quando disponível, o escore de cálcio coronariano deve ser o exame de escolha.

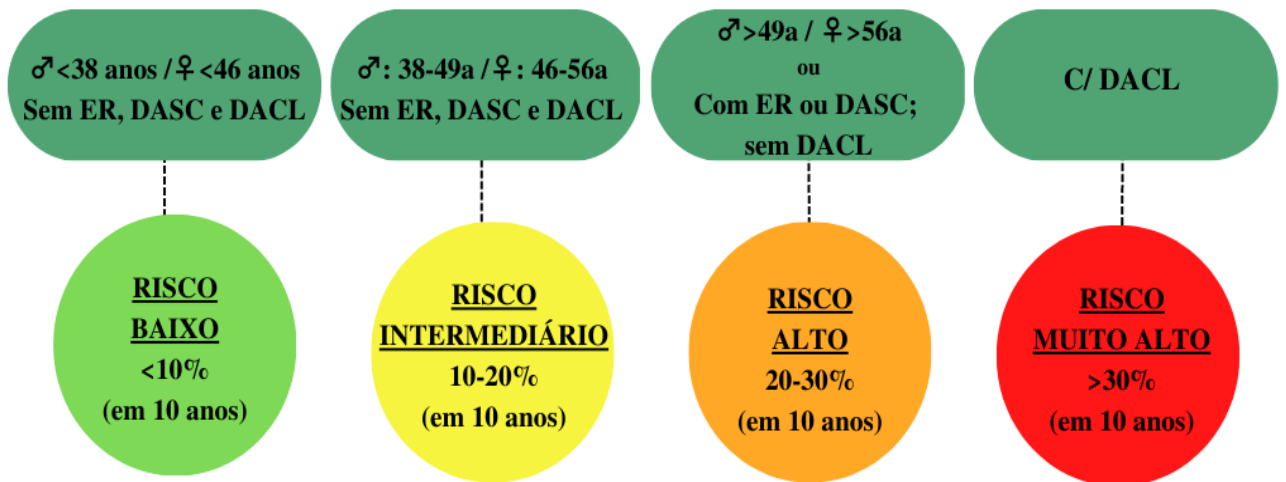
³ A angiotomografia de coronárias não deve ser solicitada rotineiramente para pacientes assintomáticos.

⁴ Válido para indivíduos com diabetes iniciado após os 18 anos de idade.

⁵ Presença de doença cardiovascular em familiar de primeiro grau (pai, mãe ou irmãos) antes dos 55 anos para homens e antes dos 65 anos para mulheres.

⁶ Critérios da IDF: cintura >90 cm para homens e >80 cm para mulheres em associação a pelo menos dois dos seguintes critérios: triglicérides >150 mg/dL; glicose >100 mg/dL; pressão arterial ≥130/85 mmHg e colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) <40 mg/dL em homens e <50 mg/dL em mulheres.

Figura 4 – Estratificação de risco cardiovascular.



Fonte: Adaptado de FALUDI *et al.* (2017).

Legenda: ER = estratificador de risco; DASC = doença aterosclerótica subclínica; DACL = doença aterosclerótica clínica

5 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

5.1 Tratamento da hipercolesterolemia

Faludi *et al.* em sua diretriz de 2017 recomendam que sejam utilizadas metas de tratamento para o colesterol LDL-c ou não HDL-c de acordo com a estratificação de risco citada anteriormente. Já as sociedades americanas utilizam prioritariamente o percentual de redução de LDL-c como parâmetro para guiar o tratamento dos pacientes, também de acordo com sua classificação. Os níveis lipídicos desejados no tratamento dos pacientes diabéticos com dislipidemia são definidos de acordo com o Quadro 5.

Quadro 5 – Metas terapêuticas de colesterol LDL e colesterol não HDL de acordo com o risco cardiovascular.

METAS TERAPÊUTICAS DE LDL-C E C-NÃO HDL		
CATEGORIA DE RISCO	META LDL-C (mg/dl)	META DE C-NÃO HDL (mg/dl)
Baixo	<130	<160
Intermediário	<100	<130
Alto	<70	<100
Muito alto	<50	<80

Fonte: Adaptado de FALUDI *et al.* (2017).

6.1.1 5.1.1 Estatinas

Os medicamentos de primeira linha para o tratamento da hipercolesterolemia são as estatinas. Elas agem por meio da inibição da HMG-CoA redutase, enzima importante na síntese de colesterol. Sua inibição leva a uma maior expressão de receptores de LDL-c na membrana celular e, por consequência, a uma redução de LDL-c plasmático e aterogênico (FALUDI *et al.*, 2017).

Atualmente são comercializadas no Brasil sete tipos diferentes de estatinas: rosuvastatina; atorvastatina; sinvastatina; pravastatina; fluvastatina; pitavastatina e lovastatina, classificadas de acordo com sua dosagem em estatinas de baixa (redução de LDL-c < 30%), moderada (redução de LDL-c entre 30 e 50%) e alta intensidade (capazes de reduzir o LDL-c em mais de 50%). Devem ser administradas em dose única diária, preferencialmente no período noturno, pois a síntese de colesterol é maior entre meia noite e seis horas da manhã. Rosuvastatina e atorvastatina tem meia vida mais longa, podendo ser administrada em qualquer horário (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2021).

Além da notória redução de LDL-c, estudos prévios com sinvastatina e atorvastatina demonstraram redução de risco cardiovascular independentemente dos níveis de colesterol, sugerindo um efeito pleiotrópico desta classe de medicamentos importantes ao tratamento da hipercolesterolemia, especialmente no paciente com DM2 (COLHOUN *et al.*, 2004; COLLINS *et al.*, 2003).

Quadro 6 – Estatinas e suas intensidades de acordo com a dosagem diária.

BAIXA (Redução de LDL: <30%)	MODERADA (Redução de LDL: 30-50%)	ALTA (Redução de LDL: >50%)
Sinvastatina 10mg	Atorvastatina 10-20mg	Atorvastatina 40-80mg
	Rosuvastatina 5-10mg	
Pravastatina 10-20mg	Sinvastatina 20-40mg	Rosuvastatina 20-40mg
	Pravastatina 40-80mg	
Lovastatina 20mg	Pitavastatina 2-4mg	Sinvastatina 40mg + Ezetimibe
Fluvastatina 20-40mg	Fluvastatina 80mg	
		Lovastatina 40mg

Fonte: Adaptado de FALUDI *et al.* (2017).

O estudo *Cholesterol Treatment Trialists* avaliou um total de 170.000 participantes em 26 estudos randomizados, comparando regimes de menor e de maior potência de estatina e concluindo que reduções adicionais no colesterol LDL produzem reduções adicionais definitivas na incidência de infarto, de revascularização e de acidente vascular cerebral isquêmico. Este estudo sugere que a redução do colesterol LDL em 2–3 mmol/L (36-54 mg/dL) reduziria o risco desses eventos em cerca de 40-50% (BAIGENT *et al.*, 2011).

As estatinas são contraindicadas em mulheres grávidas, lactantes e pacientes com hepatopatias agudas. Podem apresentar como efeitos colaterais: fadiga; insônia; cefaleia; desconforto gastrointestinal; neuropatia periférica; erupção cutânea; distúrbios cognitivos e, principalmente, mialgias; fraqueza e câibras. Efeitos colaterais mais graves são raros e incluem miopatia (miosite), hepatite e rabdomiólise. Os efeitos hepatotóxicos, miotóxicos e diabetogênicos merecem destaque. Embora as estatinas sejam capazes de elevar levemente a hemoglobina glicada fração A1C (HbA1C) (em torno de 0,3%), não há dúvidas quanto a superioridades dos benefícios cardiovasculares frente a esse risco. A rosuvastatina parece ser a estatina mais associada a esse potencial diabetogênico, enquanto a pitavastatina seria a com menor associação (MAKI; DICKLIN; BAUM, 2015; PREISS *et al.*, 2011).

Intolerância às estatinas é uma situação rara e caracterizada pela incapacidade em tolerar pelo menos duas ou mais estatinas, sendo uma delas na menor dose e a outra em dose habitual, com sintomas reversíveis após a descontinuação do tratamento (BITZUR *et al.*, 2013). Embora usualmente bem toleradas, aproximadamente 3% dos pacientes descontinuem a medicação devido efeitos colaterais. Não se recomenda a dosagem rotineira de transaminases e CPK diante do baixo custo efetividade desta medida, porém deve-se obter essa avaliação basal e sempre que houver suspeita de hepato ou miotoxicidade (BAYS *et al.*, 2014).

Em caso de CPK acima de 10 vezes o limite superior da normalidade (LSN) ou se dor muscular importante independentemente do nível de CPK, o tratamento deve ser suspenso e a reintrodução gradual da medicação pode ser avaliada caso a caso (PARKER *et al.*, 2013; STROES *et al.*, 2015). Em caso de transaminases acima de três vezes o LSN, deve-se repetir o exame e avaliar outras etiologias. Caso confirmado, a redução da dose ou suspensão deverá ser feita a critério clínico (MAKI *et al.*, 2014; MAKI; DICKLIN; BAUM, 2015).

O risco de efeitos colaterais aumenta em pacientes com disfunção hepática ou renal; hipotireoidismo; DM; deficiência de vitamina D; idade avançada; ingestão excessiva de bebidas alcoólicas, bem como caso o paciente esteja em uso concomitante de outra droga que atue inibindo a CYP3A4 (Quadro 7). Neste caso ocorre aumento dos níveis séricos de todas as

estatinas, exceto rosuvastatina, pitavastatina e pravastatina, sendo estas junto à fluvastatina preferíveis devido menor interação medicamentosa (MCKENNEY *et al.*, 2006).

Quadro 7 – Medicamentos que inibem a CYP3A4.

Claritromicina, eritromicina, azitromicina, varfarina, ciclosporina, tacrolimus, delavirdina, ritonavir, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, fluoxetina, suco de toranja, mibefradil, nefazodona, verapamil

Fonte: Adaptado de VILLAR (2021).

6.1.2 5.1.2 Ezetimibe

Caso as estatinas não sejam suficientes para alcançar a redução desejada nos níveis de LDL-c ou em caso de intolerância à dose ideal, pode ser necessário o uso ou a associação de medicamentos com outros mecanismos de ação, a citar os inibidores da absorção intestinal de colesterol, representado pelo ezetimibe e/ou os inibidores da PCSK9 (Quadro 9) (FALUDI *et al.*, 2017).

O ezetimibe atua no intestino delgado, inibindo a ação da proteína transportadora de colesterol CPN1L1. Quando associado a estatina, potencializa a redução do LDL-c entre 23 e 24%. Análises de subgrupo do estudo “IMPROVE-IT” mostraram redução significativa na incidência de desfechos cardiovasculares em pacientes diabéticos e não diabéticos de alto risco quando comparados sinvastatina 40 mg/ezetimibe *versus* sinvastatina 40 mg/placebo (GIUGLIANO *et al.*, 2018). Ezetimibe pode ser administrado em qualquer horário. Não causa efeitos colaterais significativos, porém recomenda-se que não seja utilizado por pacientes com doença hepática aguda (SUCHY *et al.*, 2011).

6.1.3 5.1.3 Inibidores da PCSK9

O uso de inibidores da pró-proteína convertase subtilisina-kexina tipo 9 (PCSK9) – proteína que regula a reciclagem dos receptores de LDL – foi aprovado em 2015 pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para

prevenção primária em pacientes com hipercolesterolemia familiar ou na prevenção secundária em pacientes com doença aterosclerótica clínica (DACL) que necessitem de terapia adicional para redução de LDL-c. Quando adicionados à terapia máxima com estatina, podem reduzi-lo entre 35 e 60%. Essas medicações agem inibindo a enzima através de anticorpos monoclonais (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2023; DIXON *et al.*, 2019; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2021).

Existem na classe o alirocumabe (75-150 mg, aplicado quinzenalmente) e o evolocumabe (140 mg quinzenais ou 420 mg mensais), medicamentos injetáveis de aplicação subcutânea. Como reações adversas, podem propiciar infecções do trato respiratório superior; erupções cutâneas; artralgia e reações no local de aplicação. Tanto o estudo “FOURIER” (que avaliou evolocumabe) quanto “ODYSSEY” (que avaliou alirocumabe) demonstraram redução de eventos cardiovasculares (SABATINE *et al.*, 2017; SCHWARTZ *et al.*, 2018).

Contudo, em janeiro de 2023, conforme publicado no MedScape, investigadores da *Restoring Invisible and Abandoned Trials* lançaram uma revisão em 2018, citando "inconsistências significativas e relatórios errados" sobre as informações do estudo “FOURIER”. Segundo o grupo, a adjudicação dos dados de mortalidade do ensaio sugere um risco maior de morte cardiovascular com evolocumabe entre pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida do que a originalmente notificada. Embora ainda não existam informações conclusivas, essa possibilidade merece muita atenção pois, de acordo com isso, a indicação poderá ser questionada (Medscape, 2023).

6.1.4 5.1.4 Outros

Outra classe disponível para tratamento da hipercolesterolemia são os sequestradores de ácidos biliares (SABs), representados pela colestiramina (4g por sachê, dose máxima: 24 g ao dia), colestipol (20mg por comprimido, dose máxima: 40mg ao dia) e colessevelam (625 mg por comprimido, dose máxima: 7 comprimidos ao dia). Eles são administrados por via oral e atuam no íleo terminal, onde se ligam aos ácidos biliares de forma a aumentar sua excreção fecal. Em resposta à depleção de ácidos biliares, os níveis de colesterol hepático caem, levando ao aumento da síntese de colesterol e à expressão aumentada dos receptores hepáticos de LDL. Os níveis plasmáticos de LDL então caem devido ao aumento da captação no fígado para suprir seu estoque de colesterol e dar continuidade à síntese de novos ácidos biliares (BALLANTYNE, 2014).

Além disso, estudos sugerem que os SABs são capazes de reduzir tanto a glicemia de jejum quanto a HbA1c, podendo ser uma alternativa de terapia complementar às estatinas para pacientes diabéticos (MAZIDI *et al.*, 2017). Estudos são controversos quanto ao impacto dessas medicações na redução de risco cardiovascular, mas metanálises sugerem que a redução nos níveis de LDL-c quando associadas a estatina proporcionam redução de risco cardiovascular (ALDER *et al.*, 2020; SILVERMAN *et al.*, 2016).

O ácido bempedoico é mais uma opção que surge como alternativa de tratamento em pacientes com hipercolesterolemia familiar ou em casos de DCV estabelecida que ainda necessitem reduzir níveis de LDL-c, a despeito de doses máximas de estatina (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2023). Ele foi aprovado pelo FDA e pela União Europeia no primeiro semestre de 2020, mas até o momento segue sem aprovação da ANVISA.

O ácido bempedoico é um inibidor da ATP citrato-liase e age reduzindo a síntese de colesterol, aumentando assim a disponibilidade de receptores para LDL-c na superfície hepática e, conseqüentemente, aumentando sua captação e reduzindo sua concentração sérica (DI MINNO *et al.*, 2020). Estudos mostram uma redução em torno de 23% quando comparado ao placebo, sendo uma droga via oral administrada em dose única diária (180 mg) de boa tolerabilidade (DAI *et al.*, 2021; DI MINNO *et al.*, 2020).

O estudo “CLEAR” publicado no *New England Journal of Medicine* em 2019 – e do qual o grupo de pesquisa que desenvolve esta série de protocolos fez parte – mostrou que, em associação à dose máxima de estatina tolerada, o ácido bempedoico foi capaz de reduzir significativamente os níveis de LDL-c sem aumentar efeitos adversos em uma população com DCVA e/ou hipercolesterolemia familiar. Embora ainda faltem estudos para avaliação quanto a redução de risco cardiovascular, parece uma boa alternativa aos inibidores de PCSK9 (RAY *et al.*, 2019).

Conforme atualização de 2023 da ADA, a mais nova aquisição para o tratamento da hipercolesterolemia é o inclisiran, aprovada pelo FDA em dezembro de 2021. É uma medicação que reduz a produção de PCSK9 nos hepatócitos, através do silenciamento de RNA, e sua eficácia na redução do LDL-c foi testada em três *trials* de fase 3, “ORION-9”, “ORION-10” e “ORION-11”. A medicação foi capaz de reduzir LDL-c em torno de 50% em pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar heterozigótica (ORION-9) e com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida (ORION- 10). Além disso, apresenta a facilidade

posológica como grande vantagem frente aos atuais inibidores de PCSK9 já comercializados, sendo de aplicação subcutânea semestral (RAAL *et al.*, 2020a, 2020b; RAY *et al.*, 2020).

O Quadro 8 resume os tratamentos usuais disponíveis para tratamento da hipercolesterolemia, e o Quadro 9 contém o resumo das suas indicações e metas de LDL-c a serem atingidas.

Quadro 8 – Tratamento medicamentoso da hipercolesterolemia.

MEDICAMENTOS	NOMES COMERCIAIS	POSOLOGIA
ESTATINAS		
Atorvastatina	Vast; Lipitor; Citalor; Liphthal; Torvaris; Obviso; Atorless	10-80mg, 1x/dia
Rosuvastatina	Trezor; Crestor; Zinpass	5-40mg, 1x/dia
Sinvastatina	Zocor; Sinvascor; Vaslip; Sinvax; Unak; Sinvastacor; Menocol	20-40mg, 1x/dia
Pravastatina	Pravacol; Colevacol; Hipovastin; Vastalia	40-80mg, 1x/dia
Pitavastatina	Ebatz; Lester; Pivast; Spivax	2-4mg, 1x/dia
Fluvastatina	Lescol; Lescol XL; Fluvastat	80mg, 1x/dia
Lovastatina	Lipdaune; Mevinacor; Tecnolip; Lipus; Mevlor	40mg, 1x/dia
EZETIMIBE		
Ezetimibe	Zetia; Ezetrol; Posicor; Ezet; Coratez; Dezemim; Teumib	10mg, 1x/dia
INIBIDORES PCSK9		
Alirocumabe	Praluent	75-150mg, 15 em 15 dias
Evolocumabe	Rephata	140mg, 15-15 dias ou 420mg, 1x/mês
RESINAS DE TROCA		
Colestiramina	Questran	1-6 envelopes (4-24g) em 60-90ml de água para cada envelope 12/12h

Fonte: Autoral.

Quadro 9 – Metas e recomendações terapêuticas de colesterol LDL e colesterol não HDL em pessoas com diabetes *mellitus* de acordo com risco cardiovascular.

RISCO	META LDL (mg/dL)	META NÃO HDL (mg/dL)	RECOMENDAÇÃO
BAIXO	<130	<160	Estatina de baixa/moderada intensidade (uso opcional)
INTERMEDIÁRIO	<100	<130	Estatina de baixa/moderada intensidade (uso considerado)
ALTO	<70	<100	Estatina de alta intensidade +/- Ezetimibe (uso recomendado)
MUITO ALTO	<50	<80	Estatina de alta intensidade +/- Ezetimibe +/- Inibidores da PCSK9 (uso mandatório)

Fonte: Autoral.

5.2 Tratamento da hipertrigliceridemia

Níveis de TG < 150 mg/dL são considerados desejáveis e níveis \geq 500 mg/dL são muito elevados. O Quadro 10 resume a classificação quanto aos níveis de TG de acordo com a Diretriz Brasileira de Dislipidemia de 2017 (FALUDI *et al.*, 2017).

Quadro 10 – Classificação dos triglicerídeos.

NÍVEIS DE TG (mg/dL)	CATEGORIA
< 150	Desejavel
150 a 199	Limítrofe
200 a 499	Elevado
≥ 500	Muito elevado

Fonte: Adaptado de FALUDI *et al.* (2017).

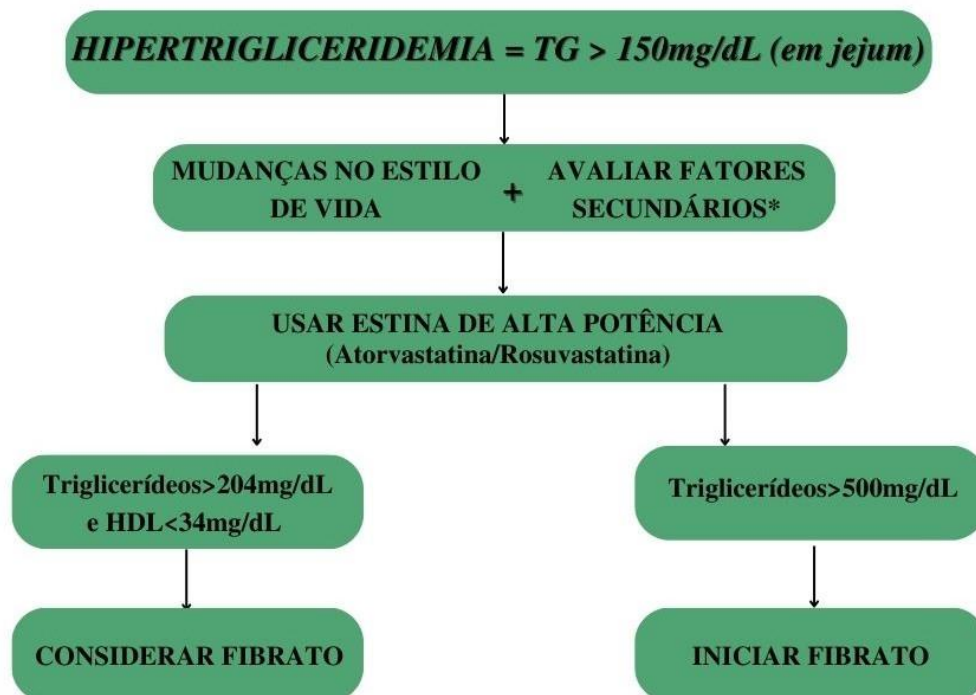
6.1.5 5.2.1 Fibratos

Os medicamentos mais efetivos para reduzir os triglicerídeos são os fibratos, representados pelos fenofibrato (160-250 mg, uma vez ao dia); ciprofibrato (100 mg, uma vez ao dia); bezafibrato (200-600 mg ao dia, divididos entre duas ou três tomadas diárias) e genfibrozila (600-1200 mg ao dia, divididos em uma ou duas tomadas diárias) (Quadro 11). Agem através do estímulo de receptores nucleares (denominados PPAR-alfa), que leva ao aumento da produção e ação da lipase lipoproteica, enzima responsável pela hidrólise dos TG e assim responsável por sua redução plasmática (em 15 a 60%) (TING *et al.*, 2012).

A redução dos TG transforma a LDL pequena e densa (mais aterogênica e característica do DM) em LDL normal. A partir dos mecanismos citados, os fibratos, podem propiciar também aumento de HDL-c (em 5 a 30%) e redução de LDL-c (máximo de 10 a 20%). Costumam ser bem tolerados, mas podem apresentar como efeitos colaterais: sintomas gastrointestinais; redução de libido; dores musculares; astenia; prurido; cefaleia e insônia. São contraindicados em mulheres grávidas ou lactantes, pacientes com litíase biliar ou com alteração da função hepática (CATAPANO *et al.*, 2016; FALUDI *et al.*, 2017; IZAR; KASINSKI; FONSECA, 2009).

Fibratos estão indicados para todos os pacientes com TG em jejum acima de 500 mg/dl, como forma de reduzir o risco de pancreatite. Em múltiplos estudos, a associação estatina e fibrato não vem demonstrando redução significativa de desfechos cardiovasculares. Além disso, essa combinação demonstra maior risco de miosite, rabdomiólise e elevação de transaminases (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2023). Porém, tal associação pode ser considerada em pacientes homens diabéticos com níveis de TG ≥ 204 mg/dl e HDL-c ≤ 34 mg/dl, de acordo com análise de subgrupo do estudo “ACCORD”, onde foram observados possíveis benefícios (Figura 5) (ACCORD STUDY GROUP *et al.*, 2010).

Figura 5 – Tratamento da hipertrigliceridemia no paciente com diabetes *mellitus*.



Fonte: Autoral.

Legenda: TG = triglicérides; HDL = *high density lipoprotein*.

O estudo “PROMINENT”, publicado pelo NEJM em 2022 e que contou com a participação do presente grupo de pesquisa, teve como objetivo avaliar se o pema-fibrato seria capaz de reduzir risco cardiovascular em indivíduos com DM2 e hipertrigliceridemia que já haviam tido algum evento cardiovascular prévio e já estivessem em terapia otimizada com estatina. A fase 2 do estudo havia demonstrado dados promissores, porém este foi interrompido

em abril de 2022 por motivo de futilidade, ou seja, efetiva redução de TG sem redução de evento cardiovascular (DAS PRADHAN *et al.*, 2022). De qualquer forma, o pemafibrato parece prevenir a progressão da doença hepática gordurosa não alcoólica com hipertrigliceridemia devido seu efeito anti-inflamatório hepático (HATANAKA *et al.*, 2021).

Os fibratos são eliminados primariamente por via renal, e por esse motivo devem ser usados com cautela e em doses menores caso haja disfunção renal. Pacientes com doença renal crônica (DRC) podem utilizá-lo se hipertrigliceridemia grave (TG > 1.000 mg/dL), e ainda assim, de forma cuidadosa. Neste caso, o fenofibrato pode ser usado se a taxa de filtração glomerular (TFG) for > 30 mL/minuto por 1,73 m². Não se recomenda a utilização de fibratos no caso de DRC dialítica (FERRO *et al.*, 2018; TING *et al.*, 2012; TONELLI; WANNER; KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES LIPID GUIDELINE DEVELOPMENT WORK GROUP MEMBERS, 2014).

Quadro 11 – Tratamento medicamentoso da hipertrigliceridemia.

MEDICAMENTOS	NOMES COMERCIAIS	POSOLOGIA
FIBRATOS		
Fenofibrato	Lipidil, Lipanon, Reducofen, Lanpexio, Lipobrato, Hipofithy	160-250mg, 1x/dia
Ciprofibrato	Oroxadin, Lipless, Lipneo Ciprolipp	100mg, 1x/dia
Benzafibrato	Cedur Cedur retard	200mg, 2 a 3x/dia
Genfibrozila	Lopid	600mg, 1 a 2x/dia

Fonte: Autoral.

6.1.6 5.2.2 Ômega 3

Os ácidos graxos ômega 3 são capazes de reduzir a síntese hepática de VLDL e, por conseguinte, de TG. Não são sintetizados pelo organismo humano, devendo ser ingeridos através da dieta ou de suplementação alimentar. Os principais são os ácidos eicosapentaenoicos (EPA) e docosa-hexaecoico (DHA). O estudo “REDUCE-IT” mostrou redução de eventos isquêmicos, incluindo morte por doença cardiovascular, ao utilizar ômega 3 na forma de etil icosapente (um EPA altamente purificado e estável) na dose de 2g, duas vezes ao dia (dose total diária de 4g). Esse benefício foi observado nos pacientes já em uso de estatina com LDL-c controlado e elevação moderada de TG (135-499 mg/dL) como prevenção secundária e em pacientes diabéticos com mais um fator de risco associado (BHATT *et al.*, 2019).

É válido ressaltar que essa medicação foi aprovada pelo FDA em 2019, mas até o momento segue sem aprovação pela ANVISA. No Brasil, existem formulações de EPA+DHA compatíveis com 1000 mg, porém a informação obtida no estudo não deve ser extrapolada para composições e doses disponíveis no país. As reações adversas mais comuns são gastrointestinais, como náuseas; eructação; distensão abdominal; flatulência; diarreia e odor de peixe (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2021).

6.1.7 5.2.3 Ácido Nicotínico

Grandes estudos falharam em demonstrar benefício cardiovascular ao se associar niacina à terapia com estatina, a despeito da redução significativa de TG e aumento significativo de HDL. Pelo contrário, além da falta de eficácia, tais estudos demonstraram aumento significativo de efeitos adversos relacionados ao trato gastrointestinal, sistema músculo esquelético, pele e até inesperado aumento de sangramento, infecções e AVC isquêmico (AIM-HIGH INVESTIGATORS *et al.*, 2011; HPS2-THRIVE COLLABORATIVE GROUP *et al.*, 2014).

5.3 Situações especiais: idosos e pacientes com DRC

As diretrizes atuais frisam a necessidade de cautela ao se utilizar estatinas em pacientes acima de 75 anos, o que se faz necessário diante da maior incidência de efeitos colaterais nesta população, além do elevado risco de interação medicamentosa. Quando indicado, deve-se iniciar estatinas em moderada intensidade, observando-se a tolerabilidade e os efeitos colaterais

(AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2023). Estudos que avaliaram especificamente esta população também sugerem redução de risco cardiovascular em pacientes de alto ou muito alto risco ao optar por essa terapia (BAIGENT *et al.*, 2011; COLLINS *et al.*, 2003; SHEPHERD *et al.*, 2002).

Pacientes com DRC apresentam alterações qualiquantitativas em seu perfil lipídico, sendo considerados como de alto risco cardiovascular. Com a redução da função renal e do *clearance*, a remoção anormal das lipoproteínas é um mecanismo que contribui para essas alterações. Inicialmente, observam-se hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL-c. Caso o paciente evolua para necessidade de diálise, é comum observar-se também aumento de colesterol total (BAIGENT *et al.*, 2011).

A *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) de 2013 recomenda que pacientes diabéticos com DRC usem estatina nas doses usualmente recomendadas quando acima de 18 anos e TFG ≥ 60 mL/minuto por $1,73 \text{ m}^2$. Nesse cenário, prefere-se o uso de atorvastatina. Até o momento, recomenda-se que pacientes dialíticos não iniciem terapia com estatina nesse momento, mas, caso já estejam em uso desta, que seja dada continuidade. Quanto a utilização de fibratos, a KDIGO recomenda que sejam utilizadas doses usadas em ensaios clínicos randomizados em pacientes com TFG < 60 mL/min por $1,73 \text{ m}^2$ (Quadro 12). (TONELLI; WANNER; KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES LIPID GUIDELINE DEVELOPMENT WORK GROUP MEMBERS, 2014).

Os fibratos são eliminados primariamente por via renal, e por esse motivo devem ser usados com cautela e em doses menores caso haja disfunção renal. Pacientes com DRC podem utilizá-lo se hipertrigliceridemia grave (TG > 1.000 mg/dL), e ainda assim, de forma cuidadosa. Neste caso, o fenofibrato pode ser usado se a TFG for > 30 mL/minuto por $1,73 \text{ m}^2$. Não se recomenda a utilização de fibratos no caso de DRC dialítica (FERRO *et al.*, 2018; TING *et al.*, 2012; TONELLI; WANNER; KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES LIPID GUIDELINE DEVELOPMENT WORK GROUP MEMBERS, 2014).

Quadro 12 – Doses de fibratos usadas em ensaios clínicos randomizados de acordo com a taxa de filtração glomerular..

MEDICAMENTO/LDL-C	>90	60 a 90	15 a 59	<15
Bezafibrato	200mg, 3x/dia	200mg, 2x/dia	200mg, 1x/dia	Evitar
Ciprofibrato	200mg, 1x/dia	Desconhecida	Desconhecida	Desconhecida
Fenofibrato	200mg, 1x/dia	134mg, 1x/dia	67mg, 1x/dia	Evitar
Genfibrozila	600mg, 2x/dia	600mg, 2x/dia	600mg, 2x/dia	Evitar

Fonte: Adaptado de FALUDI *et al.* (2017).

Legenda: LDLc = fração *low density lipoprotein* do colesterol.

6 PERSPECTIVAS FUTURAS

É indiscutível a importância da redução de LDL-c e conseqüentemente o benefício que a utilização de estatinas contribuiu neste contexto para a redução de risco cardiovascular, porém a resposta às estatinas varia entre os indivíduos. A identificação de variantes genéticas que afetam a responsividade às estatinas poderia prever a capacidade moduladora de lipídios e a cardioproteção promovida pelas mesmas (ARNETT *et al.*, 2019).

Além dessa possibilidade, outras frentes de estudos seguem em curso com o objetivo de aumentar o leque de opções de drogas disponíveis para redução de LDL-c. Uma alternativa de boa perspectiva futura para os brasileiros, são os inibidores de PCSK9 por silenciamento de RNA, diferentes dos inibidores por ação de anticorpos monoclonais já comercializados, que já foram aprovados pelo FDA, mas seguem sem aprovação da ANVISA (KIM; GINSBERG; CHOI, 2022).

Mutações levando a redução de função nos genes da ANGPTL4, ANGPTL3 e Apolipoproteína C3 (ApoC3) foram identificadas e associadas a menores níveis plasmáticos de triglicerídeos e LDL-c, enquanto mutações no gene da ApoC3 foram relacionados a menor risco de doença aterosclerótica. Assim, a inibição desses genes apresenta-se promissora para o desenvolvimento de novas drogas (GRAHAM *et al.*, 2017; MYOCARDIAL INFARCTION GENETICS AND CARDIOGRAM EXOME CONSORTIA INVESTIGATORS, 2016; THE TG AND HDL WORKING GROUP OF THE EXOME SEQUENCING PROJECT, NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 2014).

A ApoC3 é uma proteína de ação importante no metabolismo dos triglicerídeos. Cabe a ela inibir a lipoproteína lipase, enzima responsável pela lipólise de triglicerídeos em VLDL e em partículas de quilomícron. Volanesorsen é uma medicação que inibe a ApoC3, aprovada para uso na União Europeia desde 2019 em pacientes com síndrome de hiperquilomicronemia familiar. Uma meta-análise dos ensaios clínicos de fase 2 e 3 disponíveis mostrou que o volanesorsen reduziu significativamente os níveis plasmáticos de TG (68%), os níveis de VLDL-C (73%), os níveis de apoC3 (74%). Estudos seguem em andamento para avaliar seu impacto cardiovascular (PAIK; DUGGAN, 2019).

O evinacumabe é um anticorpo monoclonal humano que inibe o ANGPTL3. No estudo *Evinacumab Lipid Studies in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia* (ELIPSE HoFH) envolvendo pacientes com hipercolesterolemia familiar e LDL-C plasmático ≥ 70 mg/dL enquanto recebiam terapia com estatinas, uma infusão intravenosa de evinacumabe

(15 mg/kg de peso corporal) a cada quatro semanas reduziu os níveis plasmáticos de LDL-C em 49% e os níveis plasmáticos de TG em 50% (RAAL *et al.*, 2020b).

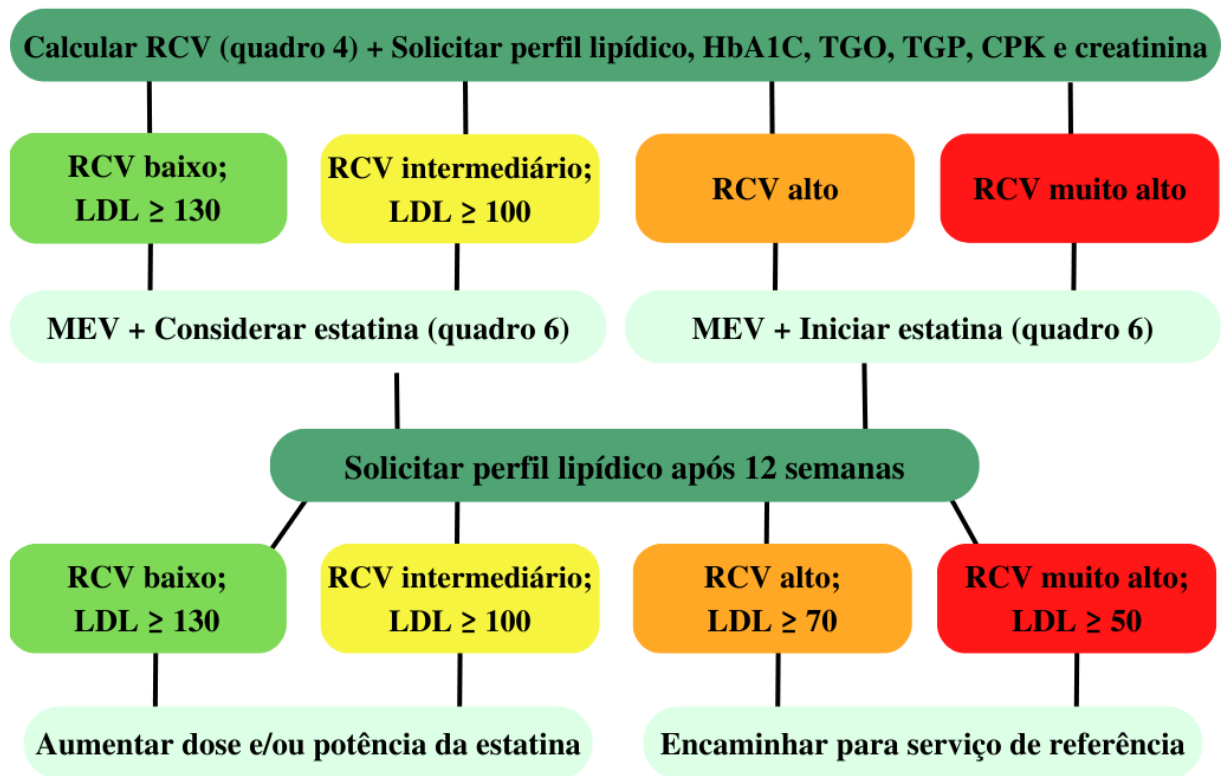
Vupanorsen é outra medicação em estudo que inibe o ANGPTL3, porém através de RNA mensageiro. Em um estudo de fase 2a, os participantes com TG plasmático >150 mg/dL, diabetes mellitus tipo 2 e esteatose hepática foram tratados com doses de 40 ou 80 mg de vupanorsen a cada quatro semanas, ou dose de 20 mg a cada semana. Após 6 meses de tratamento, houve redução dos níveis plasmáticos de TG em 36% (quando administrada a dose de 40 mg a cada quatro semanas), 53% (quando administrada a dose de 80 mg a cada quatro semanas) e 47% (quando administrada a dose de 20 mg a cada semana) (GAUDET *et al.*, 2020).

Métodos emergentes da genética humana, como GWAS, estudo de randomização mendeliana e novas plataformas para descoberta de medicamentos, como terapias direcionadas a RNA, contribuíram significativamente para o desenvolvimento de diversas classes de agentes hipolipemiantes. Espera-se que esses novos agentes possam ser utilizados brevemente na prática clínica (KIM; GINSBERG; CHOI, 2022).

7 APLICABILIDADE CLÍNICA

Alterações lipídicas não apenas são altamente prevalentes no paciente diabético como também são justificadas em partes pela própria doença de base. Esse conjunto de fatores faz das doenças cardiovasculares a principal causa de mortalidade destes pacientes. Tal risco pode ser reduzido ou evitado, caso sejam realizadas orientações específicas relacionadas a mudanças no estilo de vida e instituição de tratamento medicamentoso precoce nos pacientes indicados. Como medida de saúde pública, propomos a utilização do algoritmo citado desde a unidade básica de saúde – como forma de prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares – até serviços especializados.

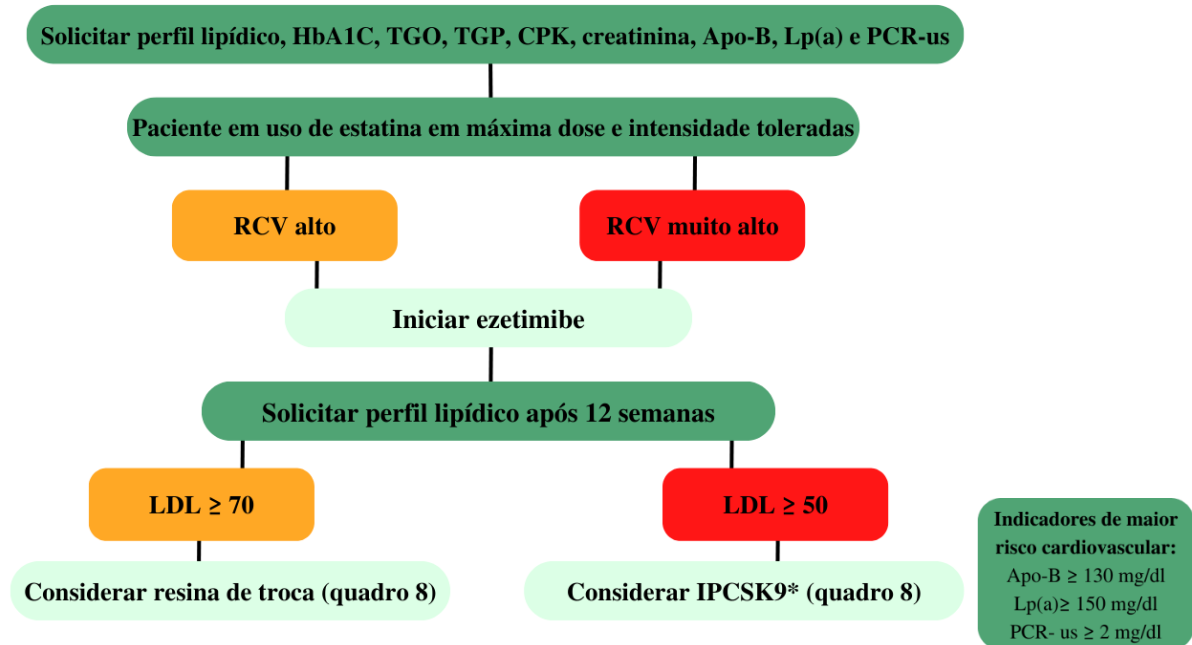
Figura 6 – Tratamento do paciente com diabetes *mellitus* na atenção primária de saúde.



Fonte: Autoral.

Legenda: DM = diabetes *mellitus*; UBS = unidade básica de saúde; RCV = risco cardiovascular; HbA1C = fração A1C da hemoglobina; LDL = *low density lipoprotein*; MEV = mudança no estilo de vida.

Figura 7 – Tratamento do paciente com diabetes *mellitus* na atenção secundária e terciária de saúde..



Fonte: Autoral.

Legenda: DM = diabetes *mellitus*; RCV = risco cardiovascular; LDL = *low density lipoprotein*.

Nota: * Uso com cautela, preferência por alirocumabe.

REFERÊNCIAS

- ACCORD STUDY GROUP *et al.* Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. **The New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 17, p. 1563–1574, 29 abr. 2010.
- AIM-HIGH INVESTIGATORS *et al.* Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. **The New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 24, p. 2255–2267, 15 dez. 2011.
- ALDER, M. *et al.* A Meta-Analysis Assessing Additional LDL-C Reduction from Addition of a Bile Acid Sequestrant to Statin Therapy. **The American Journal of Medicine**, v. 133, n. 11, p. 1322–1327, nov. 2020.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: *Standards of Medical Care in Diabetes—2023*. **Diabetes Care**, v. 45, n. Supplement_1, p. S39–S45, 1 jan. 2023.
- ARNETT, D. K. *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**, v. 140, n. 11, p. e596–e646, 10 set. 2019.
- ATHYROS, V. G. *et al.* Diabetes and lipid metabolism. **Hormones**, v. 17, n. 1, p. 61–67, mar. 2018.
- BAIGENT, C. *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. **Lancet (London, England)**, v. 377, n. 9784, p. 2181–2192, 25 jun. 2011.
- BALLANTYNE, C. **Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald’s Heart Disease**. 2. ed. Philadelphia: Saunders, 2014.
- BANSAL, S. *et al.* Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. **JAMA**, v. 298, n. 3, p. 309–316, 18 jul. 2007.
- BAYS, H. *et al.* An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 8, n. 3 Suppl, p. S47–57, 2014.
- BHATT, D. L. *et al.* Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 1, p. 11–22, 3 jan. 2019.
- BITZUR, R. *et al.* Intolerance to Statins: Mechanisms and Management. **Diabetes Care**, v. 36, n. Supplement_2, p. S325–S330, 17 jul. 2013.
- CATAPANO, A. L. *et al.* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. **European Heart Journal**, v. 37, n. 39, p. 2999–3058, 14 out. 2016.

CHACRA, A. P. M.; SANTOS, R. D. Hipercolesterolemia familiar: história natural. **Revista da Sociologia de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 24, n. 4, p. 10–17, 2014.

COLHOUN, H. M. *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. **Lancet (London, England)**, v. 364, n. 9435, p. 685–696, 21 ago. 2004.

COLLINS, R. *et al.* MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. **Lancet (London, England)**, v. 361, n. 9374, p. 2005–2016, 14 jun. 2003.

DAI, L. *et al.* Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 28, n. 8, p. 825–833, 23 jul. 2021.

DAS PRADHAN, A. *et al.* Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. **The New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 21, p. 1923–1934, 24 nov. 2022.

DI MINNO, A. *et al.* Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Journal of the American Heart Association**, v. 9, n. 15, p. e016262, 4 ago. 2020.

DIXON, D. L. *et al.* Recent Updates on the Use of PCSK9 Inhibitors in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 21, n. 5, p. 16, maio 2019.

FALUDI, A. A. *et al.* Diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes: posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, p. 1–31, dez. 2017.

FERRO, C. J. *et al.* Lipid management in patients with chronic kidney disease. **Nature Reviews. Nephrology**, v. 14, n. 12, p. 727–749, dez. 2018.

FILIPPATOS, T. *et al.* Pathophysiology of Diabetic Dyslipidaemia. **Current Vascular Pharmacology**, v. 15, n. 6, p. 566–575, 2017.

GAUDET, D. *et al.* Vupanorsen, an N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients with diabetes, hepatic steatosis, and hypertriglyceridaemia. **European Heart Journal**, v. 41, n. 40, p. 3936–3945, 21 out. 2020.

GIUGLIANO, R. P. *et al.* Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). **Circulation**, v. 137, n. 15, p. 1571–1582, 10 abr. 2018.

GONDIM, T. DE M. *et al.* Pathophysiological aspects of atherogenic dyslipidemia and impact on homeostasis. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 49, n. 2, 2017.

GRAHAM, M. J. *et al.* Cardiovascular and Metabolic Effects of *ANGPTL3* Antisense Oligonucleotides. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 3, p. 222–232, 20 jul. 2017.

GRUNDY, S. M. *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. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 73, n. 24, p. e285–e350, 25 jun. 2019.

HATANAKA, T. *et al.* Effect of 48-week pemafibrate on non-alcoholic fatty liver disease with hypertriglyceridemia, as evaluated by the FibroScan-aspartate aminotransferase score. **JGH Open: An Open Access Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 5, n. 10, p. 1183–1189, 28 ago. 2021.

HPS2-THRIVE COLLABORATIVE GROUP *et al.* Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients. **The New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 3, p. 203–212, 17 jul. 2014.

IZAR, M. C. DE O.; KASINSKI, N.; FONSECA, F. A. Dislipidemias: diagnóstico e tratamento. Em: **Tratado de cardiologia da SOCESP**. São Paulo: Manoloe, 2009.

KIM, K.; GINSBERG, H. N.; CHOI, S. H. New, Novel Lipid-Lowering Agents for Reducing Cardiovascular Risk: Beyond Statins. **Diabetes & Metabolism Journal**, v. 46, n. 4, p. 517–532, jul. 2022.

LANGSTED, A.; FREIBERG, J. J.; NORDESTGAARD, B. G. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. **Circulation**, v. 118, n. 20, p. 2047–2056, 11 nov. 2008.

LANGSTED, A.; NORDESTGAARD, B. G. Nonfasting Lipid Profiles: The Way of the Future. **Clinical Chemistry**, v. 61, n. 9, p. 1123–1125, set. 2015.

LAZARTE, J.; HEGELE, R. A. Dyslipidemia Management in Adults With Diabetes. **Canadian Journal of Diabetes**, v. 44, n. 1, p. 53–60, fev. 2020.

MAKI, K. C. *et al.* An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 8, n. 3 Suppl, p. S17-29, 2014.

MAKI, K. C.; DICKLIN, M. R.; BAUM, S. J. Statins and diabetes. **Cardiology Clinics**, v. 33, n. 2, p. 233–243, maio 2015.

MARTINEZ, L. R. C.; MURAD, N. Hipertensão, diabetes e dislipidemia - mecanismos envolvidos. **Rev. bras. hipertens**, p. 92–97, 2014.

MAZIDI, M. *et al.* The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **International Journal of Cardiology**, v. 227, p. 850–857, jan. 2017.

- MCKENNEY, J. M. *et al.* Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. **The American Journal of Cardiology**, v. 97, n. 8A, p. 89C-94C, 17 abr. 2006.
- MELMED, S. *et al.* **Williams Textbook of Endocrinology E-Book**. [s.l.] Elsevier Health Sciences, 2019.
- MYOCARDIAL INFARCTION GENETICS AND CARDIOGRAM EXOME CONSORTIA INVESTIGATORS. Coding Variation in ANGPTL4, LPL, and SVEP1 and the Risk of Coronary Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 12, p. 1134–1144, 24 mar. 2016.
- NORDESTGAARD, B. G.; VARBO, A. Triglycerides and cardiovascular disease. **Lancet (London, England)**, v. 384, n. 9943, p. 626–635, 16 ago. 2014.
- PAIK, J.; DUGGAN, S. Volanesorsen: First Global Approval. **Drugs**, v. 79, n. 12, p. 1349–1354, ago. 2019.
- PARKER, B. A. *et al.* Effect of statins on skeletal muscle function. **Circulation**, v. 127, n. 1, p. 96–103, 1 jan. 2013.
- POZZAN, R. *et al.* Dislipidemia, Síndrome Metabólica e Risco Cardiovascular. v. 17, n. 2, 2004.
- PREISS, D. *et al.* Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. **JAMA**, v. 305, n. 24, p. 2556–2564, 22 jun. 2011.
- RAAL, F. J. *et al.* Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 16, p. 1520–1530, 16 abr. 2020a.
- RAAL, F. J. *et al.* Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. **The New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 8, p. 711–720, 20 ago. 2020b.
- RAMASAMY, I. Recent advances in physiological lipoprotein metabolism. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 52, n. 12, p. 1695–1727, dez. 2014.
- RAMASAMY, I. Update on the laboratory investigation of dyslipidemias. **Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry**, v. 479, p. 103–125, abr. 2018.
- RAY, K. K. *et al.* Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. **The New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 11, p. 1022–1032, 14 mar. 2019.
- RAY, K. K. *et al.* Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 16, p. 1507–1519, 16 abr. 2020.
- Recount of FOURIER Data Finds Higher Mortality With Evolocumab**. Disponível em: <https://www.medscape.com/viewarticle/9866>. Acesso em: 18 fev. 2023.
- RIFAI, N. *et al.* Nonfasting Sample for the Determination of Routine Lipid Profile: Is It an Idea Whose Time Has Come? **Clinical Chemistry**, v. 62, n. 3, p. 428–435, mar. 2016.

SABATINE, M. S. *et al.* Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 18, p. 1713–1722, 4 maio 2017.

SCHWARTZ, G. G. *et al.* Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. **The New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 22, p. 2097–2107, 29 nov. 2018.

SHEPHERD, J. *et al.* Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. **Lancet (London, England)**, v. 360, n. 9346, p. 1623–1630, 23 nov. 2002.

SILVERMAN, M. G. *et al.* Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**, v. 316, n. 12, p. 1289, 27 set. 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2021-2022**. [s.l.] CLANNAD, 2021.

STROES, E. S. *et al.* Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. **European Heart Journal**, v. 36, n. 17, p. 1012–1022, 1 maio 2015.

SUCHY, D. *et al.* Ezetimibe – a new approach in hypercholesterolemia management. **Pharmacological reports: PR**, v. 63, n. 6, p. 1335–1348, 2011.

THE TG AND HDL WORKING GROUP OF THE EXOME SEQUENCING PROJECT, NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE. Loss-of-Function Mutations in *APOC3*, Triglycerides, and Coronary Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 1, p. 22–31, 3 jul. 2014.

TING, R.-D. *et al.* Benefits and safety of long-term fenofibrate therapy in people with type 2 diabetes and renal impairment: the FIELD Study. **Diabetes Care**, v. 35, n. 2, p. 218–225, fev. 2012.

TONELLI, M.; WANNER, C.; KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES LIPID GUIDELINE DEVELOPMENT WORK GROUP MEMBERS. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. **Annals of Internal Medicine**, v. 160, n. 3, p. 182, 4 fev. 2014.

VERGÈS, B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? **Diabetologia**, v. 58, n. 5, p. 886–899, maio 2015.

VILLAR, L. **Endocrinologia clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2021.

WU, L.; PARHOFER, K. G. Diabetic dyslipidemia. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 63, n. 12, p. 1469–1479, dez. 2014.

XIAO, C. *et al.* Pharmacological Targeting of the Atherogenic Dyslipidemia Complex: The Next Frontier in CVD Prevention Beyond Lowering LDL Cholesterol. **Diabetes**, v. 65, n. 7, p. 1767–1778, jul. 2016.

SHEPHERD, J. *et al.* Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. **Lancet (London, England)**, v. 360, n. 9346, p. 1623–1630, 23 nov. 2002.

SILVERMAN, M. G. *et al.* Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**, v. 316, n. 12, p. 1289, 27 set. 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2021-2022**. [s.l.] CLANNAD, 2021.

STROES, E. S. *et al.* Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. **European Heart Journal**, v. 36, n. 17, p. 1012–1022, 1 maio 2015.

SUCHY, D. *et al.* Ezetimibe – a new approach in hypercholesterolemia management. **Pharmacological reports: PR**, v. 63, n. 6, p. 1335–1348, 2011.

THE TG AND HDL WORKING GROUP OF THE EXOME SEQUENCING PROJECT, NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE. Loss-of-Function Mutations in *APOC3*, Triglycerides, and Coronary Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 1, p. 22–31, 3 jul. 2014.

TING, R.-D. *et al.* Benefits and safety of long-term fenofibrate therapy in people with type 2 diabetes and renal impairment: the FIELD Study. **Diabetes Care**, v. 35, n. 2, p. 218–225, fev. 2012.

TONELLI, M.; WANNER, C.; KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES LIPID GUIDELINE DEVELOPMENT WORK GROUP MEMBERS. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. **Annals of Internal Medicine**, v. 160, n. 3, p. 182, 4 fev. 2014.

VERGÈS, B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? **Diabetologia**, v. 58, n. 5, p. 886–899, maio 2015.

VILLAR, L. **Endocrinologia clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2021.

WU, L.; PARHOFER, K. G. Diabetic dyslipidemia. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 63, n. 12, p. 1469–1479, dez. 2014.

XIAO, C. *et al.* Pharmacological Targeting of the Atherogenic Dyslipidemia Complex: The Next Frontier in CVD Prevention Beyond Lowering LDL Cholesterol. **Diabetes**, v. 65, n. 7, p. 1767–1778, jul. 2016.