

**I. LÍPIDES, LIPOPROTEÍNAS, ENDOTÉLIO E
SUAS RELAÇÕES COM A ATEROGENESE**

1. Tipos, Função Biológica e Principais Aspectos Metabólicos

Lípides - São um grupo heterogêneo de compostos relacionados direta ou indiretamente com ácidos graxos, que possuem a propriedade de ser relativamente insolúveis em água e solúveis em solventes apolares. Os seguintes lípidos são importantes para o ser humano: ácidos graxos, triglicérides (TG) e fosfolípidos. O colesterol, considerado geralmente um lípido, é um álcool monoídrico não saturado da classe dos esteróides.

Os ácidos graxos são constituídos por cadeias de carbono hidrocarboniladas, podendo se apresentar como saturados e insaturados. São exemplos de ácidos graxos saturados, os ácidos láurico, palmítico, mirístico e esteárico e, de insaturados, os ácidos oléico, linoléico e os do grupo ômega-3. Os ácidos graxos têm função energética e participam fundamentalmente da síntese de lipoproteínas e prostaglandinas.

Os TG são formados pela esterificação do glicerol por três moléculas de ácidos graxos. Têm também papel energético, sendo usados de imediato ou armazenados para posterior utilização.

Os fosfolípidos são compostos complexos, formados por glicerol, ácido graxo, base nitrogenada e fósforo.

O colesterol pode se apresentar sob a forma livre ou esterificada (ésteres de colesterol), não sendo encontrado nos vegetais. Juntamente com os fosfolípidos, possui função estrutural, formando a dupla camada que constitui as membranas celulares e a camada única que reveste as lipoproteínas. O colesterol desempenha ainda outros importantes papéis no organismo, sendo precursor de ácidos biliares, hormônios esteróides e vitamina D.

Lipoproteínas - Os lípidos, por serem parcialmente insolúveis no meio aquoso, são transportados no organismo sob a forma de partículas denominadas lipoproteínas (fig.1) que são formadas por uma capa hidrofílica constituída por fosfolípidos, colesterol livre e proteínas, envolvendo um núcleo hidrofóbico que contém TG e colesterol esterificado. As proteínas são denominadas apolipoproteínas ou apoproteínas (apo). Estas, além da sua função estrutural, interagem com receptores da membrana celular e/ou atuam como co-fatores enzimáticos.

As fontes de lípidos no organismo são a síntese interna (endógena) e a alimentação (exógena).

Ciclo exógeno - Tem início com a absorção de material lipídico proveniente da alimentação e sua incorporação nos quilomícrons (Qm) sintetizados pelas células intestinais. Caracterizam-se por transportar o colesterol da dieta e ser ricos em TG, tendo como apo fundamental a B-48.

Os Qm entram na circulação linfática e ganham a corrente sanguínea pelo ducto torácico, podendo receber diferentes apos (A, C e E) de outras lipoproteínas. Nos capilares, os Qm entram em contato com a en-

*Sociedade Brasileira de
Cardiologia*

*Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia*

*Sociedade Brasileira de
Hipertensão*

*Sociedade Brasileira de
Geriatria e Gerontologia*

*Depto de Nutrição da
SOCESP*

*Sociedade Brasileira de
Medicina de Família*

*Sociedade Brasileira de
Patologia Clínica*

*Sociedade Brasileira de
Clínica Médica*

*Sociedade Brasileira de
Nefrologia*

*Sociedade Brasileira de
Ginecologia e Obstetrícia*

*José Ernesto dos Santos
Armênio Costa Guimarães
Jayme Diamant,
Comissão de Redação*

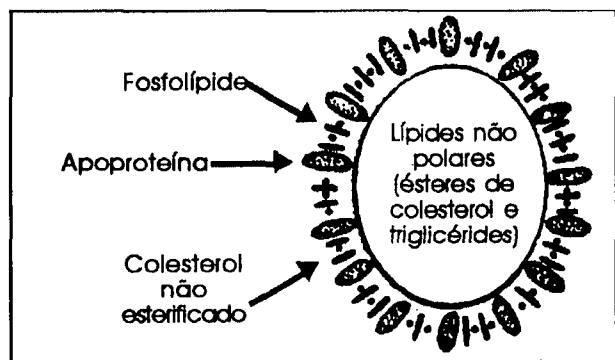


Figura 1 - Partícula lipoprotéica típica

zima lipase lipoprotéica (LLP) que, ativada pela apo C-11, hidrolisa os TG, retira os ácidos graxos e torna-os partículas de menor tamanho (remanescentes de quilomícrons: R-Qm). Os R-Qm são removidos da circulação pelos receptores localizados nas células hepáticas, sendo então metabolizados.

Ciclo endógeno - Tem início com a síntese hepática das VLDL (very low density lipoproteins ou lipoproteínas de muito baixa densidade), as quais contêm principalmente TG e as apos B-100, E e C. Na circulação capilar, as VLDL entram em contato com a LLP, dando origem aos remanescentes de VLDL (R-VLDL) ou IDL (intermediate density lipoproteins ou lipoproteínas de densidade intermediária). Essas partículas seguem dois caminhos: cerca de dois terços das IDL podem ser captados no fígado, pelos receptores de apo B/E e degradados em seus componentes. O terço restante sofre ação da lipase hepática, principalmente no fígado, formando as LDL. Tanto as LDL como as IDL são retiradas da circulação pelos receptores celulares BIE, existentes principalmente no fígado. Vale salientar que as LDL são as principais carreadoras de colesterol para os tecidos periféricos. Uma vez no interior das células, essas lipoproteínas são fragmentadas, liberando colesterol e aminoácidos. A síntese de colesterol e dos receptores B/E pela célula varia na razão inversa da concentração de colesterol livre intracelular.

Parte do material liberado pela ação da LLP sobre os Qm e as VLDL é utilizada na fabricação de outra lipoproteína: HDL (high density lipoproteins ou lipoproteínas de alta densidade). As partículas de HDL (sintetizadas no intestino e no fígado) têm como componentes principais a apo AI (adquirida principalmente no fígado) e os fosfolípidos. Essas partículas, na sua forma inicial, apresentam formato de disco, sendo chamadas de HDL nascentes. As HDL têm grande importância no transporte de colesterol dos tecidos periféricos para o fígado (transporte reverso de colesterol).

Transporte reverso de colesterol - As HDL nascentes captam colesterol não esterificado dos tecidos periféricos pela ação da enzima lecitina-colesterol-acil-transferase (LCAT), formando as HDL maduras. Estas levam o colesterol para o fígado por duas vias: 1) diretamente e 2) transferindo os ésteres de colesterol para outras lipoproteínas (principalmente as VLDL), pela ação de uma proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP cholesterol estertransferprotein). Uma vez no fígado, o colesterol proveniente dos tecidos pode ser reaproveitado, participando de outras vias metabólicas, ou excretado na bile (principal via de eliminação), com reabsorção de cerca de dois terços do mesmo (ciclo entero-hepático).

2. Lp(a), Lipoproteínas Modificadas e LDL Densas

A Lp(a) é uma lipoproteína com estrutura básica semelhante à da LDL, com apo(a) ligada à apo B-100. Esta apo(a) apresenta semelhança estrutural com a molécula do plasminogênio tecidual. Os níveis séricos da Lp(a) são determinados geneticamente e não sofrem influências ambientais significativas. Vários estudos têm sugerido que valores séricos elevados de Lp(a) constituem fator de risco independente para doença aterosclerótica (DA).

As partículas de lipoproteínas podem sofrer modificações na sua estrutura e, conseqüentemente, no seu comportamento biológico. Uma dessas modificações ocorre por oxidação. Nesse processo, os radicais livres decorrentes do metabolismo celular normal ou produzidos em excesso em condições anormais, seqüestram radicais hidrogênio de ácidos graxos insaturados das lipoproteínas, modificando seu arranjo molecular e sua função. As apoproteínas também podem sofrer o mesmo processo, com modificação da sua estrutura e função.

Além de poder sofrer modificação na sua estrutura, as lipoproteínas nativas podem apresentar heterogeneidade numa mesma classe, com diferentes significados na fisiopatologia da aterogênese. As partículas de LDL parecem ser mais aterogênicas quanto menores e mais densas. Há estudos que sugerem que essas partículas de LDL pequenas e densas são mais suscetíveis à oxidação do que as LDL maiores e menos densas.

3. Endotélio e aterogênese

O endotélio participa ativamente no processo de aterogênese e suas complicações. Sofre ação direta de fatores de risco, como hipercolesterolemia (elevação das LDL), fumo e hipertensão arterial (HA), e sua suscetibilidade aos mesmos parece ter caráter hereditário.

A disfunção endotelial caracteriza-se por diminuição na resposta vasodilatadora ou pela resposta vasoconstritora à ação da acetilcolina. Isto tem sido observado em artérias sistêmicas de pacientes com hipercolesterolemia, sem doença arterial coronariana (DAC) manifesta, e nas artérias coronárias (seguintes não obstruídos) de portadores de DAC.

Esta disfunção parece ser decorrente da redução na síntese de óxido nítrico (substância com ação vasodilatadora) pelo endotélio ou pelo aumento na sua degradação ou por outras causas. Esses efeitos se-riam conseqüência da ação das LDL oxidadas

(LDL-o). A formação das LDL-o é etapa importante para sua remoção eficiente por receptores específicos (scavengers receptors, ou receptores de remoção) dos macrófagos (monócitos atraídos da corrente sanguínea). A ação desses receptores permite acúmulo excessivo de ésteres de colesterol no interior dos macrófagos, levando à formação de “células espumosas”, principais responsáveis pelo conteúdo de colesterol da placa de ateroma.

II. DETERMINAÇÕES LABORATORIAIS

O perfil lipídico é definido pelas determinações do colesterol total (CT), TG, HDL-c (colesterol contido nas HDL) e cálculo do LDL-c (colesterol contido nas LDL), utilizando-se a fórmula de Friedewald: $LDL-c = CT - (HDL-c + TG/5)$. Esta fórmula não deve ser empregada quando os valores dos TG forem ≥ 400 mg/dL*.

Não há indicação para a solicitação dos lípidos totais. A eletroforese das lipoproteínas só se justifica quando houver suspeita de formas raras de dislipidemias tipos I, III e V.

Para a obtenção da amostra sanguínea, recomenda-se coleta após jejum de 12 a 14h. Para a determinação de CT e HDL-c não é necessário jejum. Em virtude da interferência de elevados níveis de TG na metodologia, sugere-se evitar a coleta no período pós-prandial, manter a alimentação habitual, evitar a ingestão de bebidas alcoólicas na véspera, não praticar exercício físico imediatamente antes da coleta, permanecer sentado ou deitado por 5min antes da punção venosa e evitar estase venosa prolongada (manter torniquete por menos de 2min).

A interpretação dos resultados do perfil lipídico deve levar em conta fatores como: a) condições que diminuem seus valores, como a fase aguda do infarto agudo do miocárdio (IAM), enfermidades agudas ou

crônicas debilitantes (por exemplo, câncer) e pós-operatório de cirurgias de grande porte. Em condições clínicas reversíveis, o retorno aos valores habituais pode ser lento, até cerca de 3 meses; b) variações metodológicas e/ou biológicas. Assim, admite-se em até 5% a variação entre determinações simultâneas do CT, sendo a ideal $< 3\%$. Para os TG, essa variação pode chegar a 20% e para o HDL-c, até 10%.

Resultados anormais do perfil lipídico inicial ou discordantes na seqüência de acompanhamento clínico, recomendam a repetição da determinação dentro de 8 a 15 dias, tendo-se o cuidado de manter os mesmos hábitos de vida. Caso esta segunda determinação difira das porcentagens citadas, deve-se realizar uma terceira dosagem, com intervalo idêntico. O valor a ser considerado será representado pela média dos dois valores mais próximos.

Recomenda-se, sempre que possível, que as determinações iniciais e as subseqüentes sejam feitas no mesmo laboratório, evitando-se assim variações interlaboratoriais.

A obtenção de valores confiáveis depende do controle de qualidade praticado pelo laboratório, atestado pelos “Programas de Excelência para Laboratórios Clínicos” conduzidos por entidades nacionais credenciadas.

Valores de referência dos lípidos plasmáticos e risco de DAC

1. Valores de referência

Adultos - Os valores de referência para CT, LDL-c e HDL-c no adulto (homens e mulheres com idade > 20 anos), atualmente aceitos, são os recomendados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (Departamento de Aterosclerose), de Patologia Clínica e de Análises Clínicas, e baseados no último Consenso do Programa Nacional de Colesterol do Estados Unidos 1993 (NCEP-National Cholesterol Education Pro-gram). Os valores para os TG são os recomendados pela Sociedade Européia de Aterosclerose (tabela 1).

Crianças e adolescentes - Os valores de referência para as frações lipídicas adotadas por este Consenso são os recomendados pelo NCEP e por Kwiterovich (tabela 2).

2. Avaliação do perfil lipídico

A presença de DAC ou de outras manifestações de DA (cerebrovascular, carotídea e da aorta abdominal e/ou seus ramos terminais) torna obrigatória a determinação do perfil lipídico, independentemente de idade e sexo.

Adultos - O Consenso recomenda que todos os adultos com idade > 20 anos tenham seu perfil lipídico

* $TG/5$ = valor de VLDL-c (colesterol contido nas VLDL) quando $TG < 400$ mg/dl

Tabela 1. Valores de referência de CT, LDL-c, HDL-c e TG em adultos (idade ≥ 20 anos)

Lípides	Valores (mg/dl)*		
	Desejáveis	Limitrofes	Aumentados
CT	< 200	200-239	≥ 240
LDL-c	< 130	130-159	≥ 160
HDL-c	≥ 35	-	-
TG	< 200	-	≥ 200**

* Multiplicar por 0,02586 para transformar mg/dl de CT, LDL-c e HDL-c em mmol/l; para o oposto, multiplicar por 38,6. Multiplicar por 0,01196 para transformar mg/dl de TG em mmol/l; para o oposto multiplicar por 88,5;** devem ser considerados em conjunto com valores de LDL-c e HDL-c.

Tabela 2 - Valores de referência de CT, LDL-c, HDL-c e TG entre 2 e 19 anos de idade.

Lípides	Idade	Valores (mg/dl)		
		Desejáveis	Limitrofes	Aumentados
CT		< 170	170 - 199	≥ 200
LDL-c		< 110	110 - 129	≥ 130
HDL-c*	<10	≥ 40	-	-
	10-19	≥ 35	-	-
TG	<10	≤ 100	-	> 100
	10-19	≤ 130	-	> 130

* Valores referenciais de acordo com as recomendações de Kwiterovich.

determinado (CT, TG, HDL-c e LDL-c). Nos indivíduos com perfil lipídico desejável e sem outros fatores de risco, as determinações laboratoriais devem ser repetidas a cada cinco anos, desde que as condições clínicas e hábitos de vida permaneçam estáveis. Este intervalo poderá ser reduzido a critério médico.

Crianças e adolescentes - A determinação sistemática do perfil lipídico na infância e adolescência não é recomendável. Entretanto, deve ser realizada entre os 2 e 19 anos de idade nas seguintes situações: a) avós, pais, irmãos, tios e primos de primeiro grau com DA manifesta (DAC e/ou doença cerebrovascular e/ou periférica) antes dos 55 anos, para o sexo masculino, e dos 65 anos, para o sexo feminino; b) parentes próximos com CT > 300mg/dL ou TG > 400mg/dL; c) presença de pancreatite aguda, xantomatose, obesidade ou outros fatores de risco de DAC.

3. Risco de DAC

O risco de DAC aumenta significativa e progressivamente acima dos valores desejáveis de CT e LDL-c. Para o HDL-c, a relação de risco é inversa: quanto

mais elevado seu valor, menor o risco de DAC. HDL-c > 60mg/dL seria um “fator protetor” de DAC.

As evidências atuais indicam que a hipertrigliceridemia (> 200mg/dL) aumenta o risco de DAC, quando associados HDL-c diminuído e/ou LDL-c aumentado.

O risco individual de DAC sofre influência do número, do grau de anormalidade, do potencial de morbidade e mortalidade e da possibilidade do controle efetivo dos fatores de risco presentes (quadro 1). A presença de manifestação de DAC ou de DA em outro território seleciona, por si só, uma população de alto risco, mesmo que haja aparente ausência dos outros fatores de risco conhecidos.

Até o momento, os mais importantes fatores de risco são: hipercolesterolemia por aumento do LDL-c, HA, tabagismo, diabetes melito e hereditariedade (DA prematura).

Estresse, aumento dos valores de Lp(a), apo-B e fibrinogênio, e diminuição de apo-AI são fatores de risco cuja utilização clínica ainda depende de valor epidemiológico definido, facilidade de mensuração e/ou padronização laboratorial uniformemente aceita.

III. DISLIPIDEMIAS: PRINCIPAIS TIPOS, DIAGNÓSTICO E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS. ASSOCIAÇÃO ENTRE LÍPIDES E ATROSCLEROSE

1. Principais tipos

A apresentação laboratorial das dislipidemias compreende quatro situações bem definidas: 1) hipercolesterolemia isolada (valores aumentados do CT); 2) hipertrigliceridemia isolada (valores aumentados dos TG); 3) hiperlipidemia mista (valores aumentados do CT e dos TG); 4) diminuição isolada do HDL-c ou em associação com aumento do LDL-c e/ou dos TG.

Esta classificação é válida para indivíduos em dieta livre e sem medicação hipolipemiante há pelo menos três semanas.

Quadro 1 - Outros fatores de risco para DAC

- Idade e sexo: homem > 45 anos
mulher após menopausa
- História familiar de doenças arterial coronariana ou de outros territórios em homens < 55 anos e mulheres < 65 anos
- Hipertensão arterial
- Tabagismo
- Diabetes melito
- Obesidade (IMC* ≥ 30 kg/m²)
- Sedentarismo

* IMC = índice de massa corporal (peso em kg/altura², em metros)

Quadro 2. Classificação fenotípica das hiperlipidemias

Fenotipo	Lipoproteínas (principais alterações)				Lípides (valores mais comuns)		Aparência do plasma ou soro
	Qm	VLDL	IDL	LDL	CT (mg/dl)	TG (mg/dl)	
I	↑↑↑				160-400	1.500-5.000	sobrenadante cremoso
IIa				↑ a ↑↑↑	> 240	< 200	transparente
IIb		↑ a ↑↑		↑ a ↑↑↑	240-500	200-500	turvo
III			↑↑ a ↑↑↑		300-600	300-600	turvo
IV		↑ a ↑↑↑			< 240	300-1.000	turvo
V	↑ a ↑↑↑	↑ a ↑↑↑			160-400	1.500-5.000	camada superior cremosa, inferior turva

Abreviaturas: ver texto. ↑ aumento leve; ↑↑ aumento moderado; ↑↑↑ aumento acentuado

Quadro 3- Principais tipos das hiperlipidemias primárias

Doenças	Fenotipo	Causa
Hipercolesterolemia comum	IIa	poligênica: múltiplos fatores genéticos e/ou ambientais
Hipercolesterolemia familiar: Homozigóticas e heterozigóticas	IIa, IIb	ausência total ou parcial dos LDL- receptores; mutações que diminuem a função do LDL-receptor
Hipertrigliceridemia comum	IV	poligênica: múltiplos fatores genéticos e/ou ambientais
Hipertrigliceridemia familiar	IV, V	desconhecida
Hipertrigliceridemia familiar combinada	IIa, IIb IV	aumento da síntese de apo B-100
Disbetalipoproteinemia	III	expressão genética modificada de apo E; alteração genética ou adquirida do metabolismo das VLDL e/ou das LDL
Síndrome de quilomicronemia	I, V	deficiência de LLP ou apo C-II
Hiperalfalipoproteinemia	-	deficiência de CETP

Abreviaturas: ver texto

Outra situação diz respeito ao aumento de Lp(a). Esta determinação é recomendada em coronariopatas jovens que apresentam perfil lipoprotéico nos limites desejáveis.

2. Classificação fenotípica, segundo a expressão clínico laboratorial das dislipidemias

Desde 1967, a classificação fenotípica de Fredrickson, Lees e Levy (referendada pela OMS em 1970) vem sendo utilizada e teve o mérito de introduzir uma linguagem universal. Embora não leve em conta a etiologia das dislipidemias, tem utilidade para o diagnóstico inicial e a terapêutica das dislipidemias (quadro 2).

3. Classificação etiológica das dislipidemias

De acordo com sua etiologia, as dislipidemias podem ser: a) primárias, conseqüentes a causas genéticas, algumas só se manifestando quando há influência ambiental; e b) secundárias, causadas por outras doenças ou uso de medicamentos.

Dislipidemias primárias

Hiperlipidemias - Estão relacionadas no quadro 3, salientando-se a maior freqüência do tipo poligênico.

Hipolipidemias - 1) Diminuição das LDL: abetalipoproteinemia e hipobetalipoproteinemia; 2) diminuição das HDL: hipoalfalipoproteinemia e deficiência familiar de apo A (doença de Tangier).

Dislipidemias secundárias

São mostradas nos quadros 4 e 5. Os mecanismos envolvidos nestas dislipidemias são complexos e não estão inteiramente elucidados. Causas menos freqüentes incluem globulinopatias e hiperuricemia.

4. Dados clínicos das principais dislipidemias

Manifestações de DAC - Mais freqüentes nos tipos IIa, IIb, III e em alguns pacientes com o tipo IV. Do ponto de vista genotípico, correspondem às hipercolesterolemias (comum e familiar), à disbetalipoproteinemia

Quadro 4. Dislipidemias secundárias conseqüentes a doenças

Doenças	Alterações laboratoriais e Lipídicas
Hipotireoidismo	Aumento do CT e, às vezes, dos TG; diminuição do HDL-c
Síndrome nefrótica	aumento do CT dos TG e diminuição do HDL-c nas formas mais graves
Insuficiência renal crônica	aumento do CT e dos TG e diminuição do HDL-c
Diabetes melito	aumento dos TG
Obesidade	aumento dos TG e diminuição do HDL-c
Icterícia obstrutiva	aumento acentuado do CT ; acúmulo de LP-X
Alcoolismo	aumento dos TG e, às vezes, dos HDL-c; nível variável de LDL-c

Abreviatura: ver texto.

Obs.: 1) aos aumentos de CT correspondem aumentos equivalentes de LDL-c; 2) LP-X é uma lipoproteína, na faixa de densidade da LDL, constituída de colesterol livre de fosfolípidos, que se acumula em portadores de icterícia obstrutiva.

Quadro 5. Dislipidemias secundárias conseqüentes ao uso de medicamentos

Medicamentos	Alterações laboratoriais lipídicas
Diuréticos	Aumento dos TG e diminuição do HDL-c
Betabloqueadores destituídos de ASI*	Aumento dos TG e diminuição do HDL-c
Anticoncepcionais	Aumento dos TG
Corticosteróides	Aumento do CT e dos TG
Anabolizantes	Aumento do CT e diminuição do HDL-c

*ASI - atividade simpatomimética intrínseca.

Obs.: o uso de estrógenos, como reposição em mulheres na fase pós menopausa, associa-se à diminuição de LDL-c e aumento de VLDL-c e HDL-c; em seu conjunto, pode ser benéfico.

nia, à hiperlipidemia familiar combinada e à hipertrigliceridemia familiar. A síndrome de quilomicronemia não está associada a essas manifestações clínicas.

A frequência de DAC correlaciona-se diretamente com a diminuição de HDL-c.

Xantomas - Xantomas de pálpebras (xantelasma) e xantomas tendinosos podem estar presentes nos

portadores do tipo II. Xantomas tuberosos e túbero-eruptivos manifestam-se principalmente no tipo III. Em caso de hipertrigliceridemia acentuada, podem surgir xantomas eruptivos. Xantomas ou estrias localizados na palma das mãos, de cor alaranjada, são peculiares ao tipo III.

Arco corneano - Semelhante em seu aspecto ao arco senil, pode ser encontrado nos fenótipos IIa ou IIb, sendo importante sua pesquisa em crianças e jovens, particularmente se houver um caso de dislipidemia na família.

Pancreatite e crises recorrentes de dor abdominal - Associam-se à hipertrigliceridemia grave, em geral acima de 1.000mg/dL. Portanto, podem surgir nos fenótipos I, IV e V.

Manifestações metabólicas - Hiperuricemia e intolerância à glicose associam-se freqüentemente à hipertrigliceridemia do tipo endógeno (fenótipos IV e V).

Lipemia retiniana - Pode ser encontrada no fenotipo I (quilomicronemia).

Hepatosplenomegalia - Pode estar presente em pacientes com aumento acentuado de TG (acima de 1.000mg/dL).

5. Associação entre dislipidemias e aterosclerose

A associação entre dislipidemias e aterosclerose é universalmente aceita pela comunidade científica. Os dados que permitiram estabelecer com segurança esse vínculo foram obtidos de estudos anatomo-patológicos, experimentais, epidemiológicos e clínicos, a maioria deles utilizando, para análise, valores bioquímicos das dosagens de CT, TG e HDL-c ou da determinação indireta de LDL-c.

Consideraremos separadamente essas frações lipídicas.

CT e LDL-c - Diversos estudos epidemiológicos (por exemplo, Framingham e MRFIT) estabeleceram relação direta entre valores do CT e morbidade e mortalidade por DAC. Merecem destaque investigações que analisaram grupos populacionais migrantes que, ao adquirirem outros hábitos alimentares, com correspondente elevação do nível médio do CT e do LDL-c, apresentaram, em relação a grupos controles, significativo aumento na incidência de DAC.

Estudo cooperativo internacional, com dados de necropsia de indivíduos falecidos por causas não-cardíacas, demonstrou concordância entre o grau de aterosclerose das artérias coronárias e valores médios do CT. O mesmo foi observado em estudos prospectivos, incluindo indivíduos que faleceram por causas violentas, nos quais havia conhecimento prévio do CT.

Observações clínicas também demonstraram a precocidade e a elevada incidência de DAC em porta-

dores de hipercolesterolemia familiar, nos quais os valores do CT são muito elevados (em geral >400mg/dL). Também desenvolvem aterosclerose acentuada e difusa animais de experimentação tornados hipercolesterolêmicos pela ação de dietas especiais, drogas ou distúrbios genéticos (coelhos Watanabe).

Nos últimos anos, dados de estudos clínicos de intervenção terapêutica, com o objetivo de prevenção primária ou secundária de DAC, demonstraram que reduções do LDL-c podem retardar ou inibir o desenvolvimento da aterosclerose ou propiciar sua regressão.

Estudos de intervenção sobre os níveis de LDL-c, acompanhados com coronariografia quantitativa ou ultrasonografia carotídea, têm demonstrado grandes benefícios clínicos não explicados somente pela redução ou não progressão do grau de obstrução arterial. A estabilização das placas com menor risco de rotura ou erosão bem como a melhoria da função endotelial seriam responsáveis por tais resultados.

TG - Estudos epidemiológicos, submetidos à análise multivariada, demonstraram que a hipertrigliceridemia isolada não constitui fator de risco independente de DAC. Seu grau de risco varia na razão direta do valor do LDL-c e na razão inversa do HDL-c, sendo também influenciado pela condição clínica associada: na presença de hiperlipidemia familiar combinada ou diabetes, sinaliza fator de risco de DAC, mas em vegetarianos e alcoólatras não tem esse significado. Isso porque, nas duas primeiras condições clínicas citadas formam-se partículas de LDL densas e aterogênicas, ao contrário do que ocorre nas duas últimas condições, nas quais as partículas são de maior tamanho e mais leves, com menor potencial aterogênico.

Além disso, a hipertrigliceridemia favorece a trombogênese por se associar à ativação de fatores de coagulação e ao aumento da adesividade plaquetária.

Apesar das dúvidas que persistem quanto ao papel aterogênico dos TG, admite-se atualmente que os remanescentes de Qm e VLDL poderiam favorecer a aterogênese. Assim, têm sido demonstradas, em portadores de DAC submetidos a sobrecarga padronizada de gorduras, curvas retardadas de clareamento plasmático de TG (hiperlipidemia pós-prandial).

CT e TG - simultaneamente aumentados
 Algumas dislipidemias têm como substrato fisiopatológico a elevação das IDL ou, conjuntamente, das VLDL e LDL, as quais se traduzem por aumento simultâneo do CT e dos TG. Esses distúrbios podem ser conseqüentes a problemas genéticos e/ou ambientais.

Estudos epidemiológicos e clínicos identificam, em grande número de portadores de DAC, hiperlipidemia mista por causas alimentares.

A hiperlipidemia familiar combinada caracteriza-se por elevações variáveis das VLDL (aumento dos TG) e das LDL (aumento do LDL-c), ora com predomínio de uma, ora de outra fração. O elemento fisiopatológico fundamental é a concentração aumentada de apo B-100 nas VLDL, provavelmente por sua maior síntese. Pacientes com esse distúrbio apresentam manifestações clínicas precoces de DAC (15 % dos casos de IAM antes dos 60 anos).

A disbetalipoproteinemia (tipo III) é distúrbio genético raro, caracterizado por aumento acentuado das IDL, LP altamente aterogênica, e se acompanha de DAC prematura e grave e/ou arteriopatia periférica.

HDL - Os estudos epidemiológicos demonstraram que essas LP, avaliadas pela determinação do HDL-c, são um fator de risco independente e de associação inversa com a DAC. Assim, pacientes com valores de HDL-c <35mg/dL têm risco mais elevado, enquanto seu efeito "protetor" seria mais evidente quando >60mg/dL. Mais recentemente, experimentos em animais têm revelado a possibilidade de proteção e regressão da aterosclerose por ação das HDL.

Deve-se ressaltar a forte associação epidemiológica entre os índices de Castelli I e II (respectivamente, CT/HDL-c e LDL-c/HDL-c) e a prevalência de DAC. Entretanto, não se sabe exatamente o significado fisiopatológico desses índices ao se utilizar valores extremos de CT e LDL-c, o que limita sua utilidade prática.

Lp(a) - A Lp(a) pode estar aumentada em coronariopatas. A apo(a), pela sua analogia estrutural com o plasminogênio, poderia facilitar fenômenos trombogênicos. Como sua concentração é determinada geneticamente, é independente das demais LP e não sofre, aparentemente, influência ambiental, podendo representar importante indicação de risco de DAC. A simultaneidade de nível aumentado de Lp(a) com outros fatores de risco (LDL-c aumentado, HA, tabagismo, etc) parece intensificar o risco dos mesmos.

6. Dislipidemias associadas a outros fatores de risco

Embora as dislipidemias, anteriormente comentadas, possam constituir risco independente de DAC, sua associação com outros fatores de risco aumenta a prevalência de eventos coronarianos (quadro 1).

IV. TERAPÊUTICA DAS DISLIPIDEMIAS

A terapêutica das dislipidemias, de comprovada eficiência, tem por finalidade fundamental a prevenção primária e secundária da DAC e da DA cerebrovascular e periférica. Eventualmente, pode objetivar a regressão de xantomias e a diminuição dos riscos de pancreatite aguda. Deve ser indicada sistematicamente e mantida indefinidamente.

A terapêutica deve ser iniciada com mudanças individualizadas no estilo de vida, que compreendem hábitos alimentares saudáveis, busca e manutenção do peso ideal, exercício físico aeróbico regular, combate ao tabagismo e promoção do equilíbrio emocional. Não sendo atingidos os objetivos propostos, deve ser considerada a introdução de drogas isoladas ou associadas, dependendo das necessidades, com manutenção da dietoterapia. Excepcionalmente, outras medidas podem vir a ser adotadas, caso não ocorra sucesso no uso dessas drogas ou pela impossibilidade do paciente perseverar nos objetivos propostos.

Para a prevenção primária da aterosclerose, devem ser atingidos valores de LDL-c <160mg/dL na ausência de outros dois ou mais fatores de risco, e <130mg/dL na presença dos mesmos. Na presença de apenas um fator de risco associado, o grau de controle dos níveis do LDL-c estará na dependência da gravidade do fator de risco. Para a prevenção secundária, o Consenso preconiza valores de LDL-c <100mg/dL, além do rigoroso controle dos outros fatores de risco.

Em ambas as situações, deve-se buscar, se possível, valores de HDL-c >35mg/dL e de TG <200mg/dL.

1. Tipos de dieta e incorporação de novos hábitos

Dieta, lipídeos séricos e aterosclerose - Existem muitas demonstrações da relação dieta-aterosclerose, concluindo-se que esta é positiva com a ingestão excessiva de gorduras e colesterol e pelo excesso de calorias, induzindo à obesidade. Estudos epidemiológicos demonstram que a ingestão de ácidos graxos saturados eleva o CT e, em especial, o LDL-c. A substituição por

ácidos graxos poli e monoinsaturados reduz o CT. A influência do colesterol dietético sobre o CT está bem documentada em animais e humanos, havendo grande variabilidade na magnitude da resposta.

Dietoterapia nas hiperlipidemias - A dietoterapia tem por objetivo reduzir a morbidade e a mortalidade por DAC por meio da redução dos níveis de CT, LDL-c e TG, podendo haver aumento simultâneo do HDL-c. Estes efeitos são conseguidos pela: a) redução da ingestão de gordura saturada e colesterol e adequação do balanço calórico, respeitadas as necessidades nutricionais básicas; h) alteração de outros fatores de risco, modificáveis pela dieta, tais como controle da resistência à insulina e diabetes; c) manutenção permanente das mudanças de hábitos alimentares.

Considerações para o alcance das metas

Mudança de hábito alimentar - Considerar o padrão alimentar atual do paciente e suas possíveis condições de mudança.

Dietoterapia - Propiciar cardápio diversificado e ao mesmo tempo agradável e prático, a fim de que se obtenha observância ao tratamento.

Nutricionista - Deve-se recorrer à orientação de uma nutricionista, sempre que necessário. É importante, para esta orientação, a obediência à seguinte anamnese alimentar: 1) frequência da ingestão dos grupos alimentares; 2) local e horários das refeições; 3) preferências, alergias e aversões alimentares.

Interação clínico-laboratorial - O controle do perfil lipídico deverá ser realizado, em média, a cada 2 meses.

Tipo de dislipidemias

Hipercolesterolemia - Podem ser adotadas sugestões dietoterápicas com graus variáveis de restrição de gordura e colesterol. Como guia de orientação, são sugeridos dois níveis de restrição, de acordo com o quadro VI. Quando as mudanças do CT em resposta à fase I forem inadequadas (mesmo quando já associadas a drogas), deve-se passar à fase II.

Quadro 6. Princípios dietéticos para tratamento da hipercolesterolemia

Nutrientes	Metas Dietéticas	
	Ingestão recomendada	
	Fase I	Fase II
Gordura total		Menos que 30% das calorias totais
Ácidos Graxos saturados	Menos que 10% das calorias totais	
Ácidos Graxos poliinsaturados		Até 10% das calorias totais
Ácidos graxos monoinsaturados		10% a 15% das calorias totais
Carboidratos		50% a 60% das calorias totais
Proteínas		1 g/kg de peso ideal
Colesterol	< 300mg/dia	
Calorias totais		Para atingir ou manter o peso desejável

Hipertrigliceridemia (aumento das VLDL) - Está indicada a redução da ingestão de carboidratos simples e bebidas alcoólicas e, se necessário, a diminuição do peso corporal, pela restrição calórica, objetivando alcançar o peso desejável (IMC entre 19 e 23kg/ml para as mulheres e entre 20 e 25kg/ml para os homens).

Hiperlipidemia mista (CT e TG aumentados) - Adota-se a restrição de carboidratos e gorduras, adequando-se a ingesta protéica ao valor calórico total previsto.

Quilomicronemia - Recomenda-se reduzir a ingestão de gordura total (saturadas e insaturadas) para 5-10 g/dia e introduzir óleos contendo TG de cadeia média (gordura de côco).

Considerações a respeito da composição da dieta

Colesterol - Para reduzir a ingestão de colesterol, deve-se restringir o consumo de leite integral e seus derivados (queijos, principalmente amarelos, manteiga, creme de leite), biscoitos amanteigados, croissants, folhados, sorvetes cremosos, embutidos em geral (lingüiça, salsicha e frios), carnes vermelhas gordurosas, carne de porco (bacon, torresmos), vísceras (fígado, miolo, miúdos); pele de animais terrestres, animais marinhos (camarão, lagosta, sardinha e outros frutos do mar). Especial atenção deve se dar à redução na ingestão de gema de ovo (225mg/unidade), lembrando-se de que esta participa também no preparo de diversos alimentos (bolos, tortas, panquecas, macarrão, etc.). Deve ser lembrado que o colesterol só existe em alimentos do reino animal (tab. 3).

Ácidos graxos saturados - Para diminuir o consumo de ácidos graxos saturados, aconselha-se restrição na ingestão de gordura animal (carne vermelha, leite e derivados), da polpa do côco e do uso de alguns óleos vegetais (dendê e côco) no preparo de alimentos (tabela 3).

Ácidos graxos insaturados - Os ácidos graxos poliinsaturados da série N-6 têm como precursor o ácido linoléico e como fontes alimentares os óleos vegetais, exceto os de côco, cacau e palma (dendê). Os efeitos demonstrados, até o momento, são a redução do CT e do LDL-c e o aumento do HDL-c. A cocção em escala doméstica não altera o grau de insaturação dos ácidos graxos. O precursor dos poliinsaturados ômega-3 é o ácido alfa-linoléico, cujas fontes são o tecido verde de plantas (não disponível para o organismo humano) e a gordura de algumas espécies de peixe

Tabela 3 - Composição em gordura e colesterol de alguns alimentos (valores expressos por 100g)

Alimentos	Gordura (g)	Ácidos graxos saturados (g)	Colesterol (mg)
Carne bovina			
magra	9,7	3,7	85
miolos	12,8	2,9	2.078
coração	5,7	1,8	196
rim	5,0	1,8	393
fígado	3,6	1,1	393
Carne de porco			
bacon	50,0	17,9	38,7
lombo	10,7	3,6	100
pernil	11,1	3,9	96
presunto magro	5,7	1,8	54
costela	30,7	11,8	121
Carne de cordeiro			
	6,4	1,6	96
Carne de vitela			
	8,6	2,5	165
Embutidos			
lingüiça	32,5	11,1	156
salame	35,0	12,5	79
salsicha	26,0	9,3	79
Frango			
peito (s/ pele)	3,9	1,1	79
sobrecoxas (s/ pele)	8,9	2,5	89
peito (c/ pele)	29,5	8,2	296
Peru			
	2,6	0,8	99
Peixes			
arenque	18,2	2,5	14
bacalhau, garoupa, linguado, pescado	1,1	0,3	57
sardinha (conservado)	11,7	1,6	101
Crustáceos			
camarão	1,1	0,3	196
lagosta	0,7	-	71
Ovos (valores por unid.)			
inteiros (gema)	5,6	1,7	274
clara	-	-	-
Leite (valores por 100 ml)			
sem gordura	0,1	0,1	1 a 2
integral	3,4	2,1	13
iogurte	3,3	2,1	12
creme de leite	20,8	13,3	42
Queijos			
brie, cheddar, gruyère			
parmesão, roquefort	34,0	22,0	107
requeijão cremoso	4,5	2,9	15
mussarela			
desengordurada	16,0	10,4	57
ricota integral	13,2	8,6	50

(ácido eicosapentaenóico e docosahexaenóico). Indivíduos que ingerem regularmente peixe têm níveis menores de CT e TG. Estes ácidos graxos poliinsaturados podem, às vezes, aumentar o HDL-c, o que é

um efeito desejável. Os ácidos graxos monoinsaturados, cujo precursor é o ácido oléico, têm como principais fontes dietéticas óleo de oliva, óleo de canola, azeitona, abacate e oleaginosas (castanhas, nozes, amêndoas). Entre os principais efeitos citados, incluem-se o de diminuir o CT e o LDL-c e o de reduzir a agregação plaquetária, porém em menor grau do que os ácidos graxos poliinsaturados.

Margarinas - São substitutos das manteigas e têm composição lipídica variada. Possuem diferentes proporções de ácidos graxos saturados, poliinsaturados, monoinsaturados e de ácidos graxos na forma transisomérica. Não possuem colesterol. A ingestão de transisômeros parece elevar o CT e reduzir o

HDL-c. Existe, no mercado nacional, grande número de margarinas e cremes vegetais (82% a 83,5 % de gordura total) e de halvarinas (39% a 41 %). Popularmente, porém, todos são conhecidos como margarinas. Esses produtos são fabricados com diferentes óleos (girassol, milho, soja, palma, etc.) e por processos industriais variados. Poucas marcas exibem, nos rótulos, sua composição em ácidos graxos. A substituição de manteiga por margarina na alimentação tem como vantagem a redução na ingestão de colesterol e gordura da dieta. O aumento na ingestão de poli e monoinsaturados e a redução na ingestão de saturados depende da composição da margarina. As margarinas cremosas são, em geral, mais poliinsaturadas. A substituição de manteiga por margarina, sem análise de sua composição, não representa portanto, por si só, vantagem dietoterápica importante. Deve-se dar atenção especial aos produtos que tragam estampado nos rótulos a composição em ácidos graxos, dando preferência àqueles cujo teor de ácidos graxos insaturados seja maior do que o de saturados. Também deve ser dada preferência aos produtos que tenham baixo teor de ácidos graxos na forma transisomérica.

Fibras - São carboidratos complexos, não absorvidos pelo intestino, e com ação reguladora na função gastrointestinal. A quantidade recomendada de fibras para adultos é de 20 a 30 g/dia, o que se consegue aumentando a ingestão de vegetais folhosos, leguminosas e cereais. Podem ser classificadas em fibras solúveis e insolúveis.

1) Fibras solúveis em água - São representadas pela pectina (frutas) e as gomas (leguminosas, aveia e cevada). Atuam retardando o esvaziamento gástrico e aumentando o tempo de trânsito intestinal; tornam mais lenta a absorção da glicose, retardam a hidrólise do amido e reduzem os níveis de CT e LDL-c.

2) Fibras insolúveis em água - São constituídas pela celulose (trigo) e hemicelulose (grãos) e lignina

(hortaliças). Atuam encurtando o tempo de trânsito intestinal e aumentando o volume fecal; tornam mais lenta a absorção de glicose e retardam a absorção de amido. As fibras insolúveis não têm ação sobre o CT, mas são úteis na diminuição da ingestão calórica.

Concluindo, em termos práticos, a mudança de hábitos alimentares deve ser feita sem que o paciente necessite se ater a detalhes de cardápios alimentares e à composição em gordura dos alimentos. A base da alimentação deve consistir de carnes brancas (aves sem pele e peixes), carne vermelha sem gordura aparente, todos os cereais, vegetais, frutas, óleos vegetais (exceto de côco e de palma), margarina cremosa, leite desnatado e seus derivados. Deve se ter em conta que a dieta estritamente vegetariana pode ser eficiente, mas envolve outros princípios e, a longo prazo, pode acarretar algumas importantes deficiências nutricionais (quadro 7).

De maneira geral, o controle da dislipidemia depende do grau de observância do paciente ao tratamento, dos hábitos alimentares anteriores ao início da dietoterapia e da resposta dependente de fatores biológicos individuais. É desejável a integração entre médicos e nutricionistas para que a abordagem preventiva e a terapêutica resultem em sucesso.

Outras recomendações

Combate ao tabagismo - O tabagismo é um importante fator de risco de DAC. Tem efeito adverso sobre as LP, diminuindo as HDL, além de efeito trombogênico, por aumentar a agregação plaquetária e induzir disfunção endotelial. Sua interrupção reduz significativamente a morbidade e a mortalidade por DAC. São recomendadas providências também para a proteção do fumante passivo.

Quadro 7. Exemplo de planejamento de cardápio

Café da manhã	
Café ou chá - 150ml	
Leite ou iogurte desnatado - 200ml	
Pão francês ou bolacha - 10g	
Margarina cremosa ou queijo branco - 20g	
Fruta - 1 unidade	
Cereal - 2 colheres de sopa	
Almoço e jantar	
salada - 1 prato de sobremesa	
Arroz ou macarrão ou batata - 60g	
Carnes magras - 100g	
Feijão - 1 concha	
Legumes - 2 colheres de sopa	
Fruta - 1 unidade	
Lanche	
Leite desnatado com café ou chá - 200ml	
Bolacha - 4 unidades	
Margarina cremosa ou geléia - 20g	

Estímulo ao exercício físico - A prática regular de exercício físico aeróbico aumenta o HDL-c e a sensibilidade à insulina, reduz a pressão arterial, colabora no controle do peso corporal, além de reduzir os TG. O planejamento do exercício requer avaliação cardiológica. A programação deve seguir as orientações do Consenso sobre Normas e Orientações de Atividades Físicas, da SBC.

Álcool - A relação entre ingestão de bebidas alcoólicas e DAC ainda não está bem estabelecida. É possível que a elevação do HDL-c associada a esse hábito não se relacione à provável proteção da aterosclerose; contudo, o uso de pequenas doses (Consenso de Hipertensão Arterial) é permitido, salvo contra-indicações clínicas (diabetes, hipertrigliceridemia, hepatopatias, etc.).

Obesidade - Considerando-se que há relação positiva entre obesidade (sobretudo central, tipo masculina) e DAC, está bem indicada a adoção de medidas para a redução do peso corpóreo. A correção da obesidade contribui para melhor controle da HA, redução dos TG e do CT, elevação do HDL-c e melhoria da tolerância à glicose.

Diabetes - Representa fator de risco importante de DAC, principalmente em mulheres. Como o risco devido ao diabetes aumenta acentuadamente com a associação de outros fatores de risco, é necessário seu controle adequado.

Micronutrientes - Com relação aos micronutrientes, tem sido dada ênfase ao eventual efeito do alfa-tocoferol (vitamina E), do betacaroteno (pró-vitamina A) e do ácido ascórbico (vitamina C) na prevenção da oxidação das LDL, mecanismo importante na fisiopatologia da DAC. Estudos epidemiológicos sugerem que tais vitaminas podem reduzir a incidência de doenças cardiovasculares, principalmente o uso da vitamina E em doses superiores a 100UI por dia. Contudo, estudos bem controlados adicionais são necessários para justificar seu uso terapêutica de rotina.

2. Tratamento farmacológico

Dentre os medicamentos que possuem diferentes mecanismos de ação, são destacados aqueles em uso em nosso país.

Vastatinas - Conhecidas também por estatinas, esses fármacos inibem parcialmente a HMG-CoA redutase, levando à diminuição da síntese intracelular do colesterol, ao aumento da formação dos LDL-receptores e à diminuição das VLDL. Diminuem a produção e aumentam o catabolismo das LDL e diminuem a formação de apo B e a concentração de CETP.

Sua ação sobre a Lp(a) não foi demonstrada. Não prejudicam a síntese de hormônios esteróides e não interferem na formação e função da membrana celular.

Ingeridas por via oral, distribuem-se seletivamente para o fígado e são excretadas principalmente pelas fezes (83%) e urina (10%). Seu efeito começa a ser verificado após duas semanas de uso, estabilizando-se a partir da 4ª semana. Dele resultam diminuições do CT (ao redor de 30%) e do LDL-c (20% a 40%), dos TG e das VLDL (em torno de 20%), e possível elevação do HDL-c (até 10%).

São bem toleradas, mas podem ocasionar efeitos colaterais em até 2% dos pacientes: sintomas gastrointestinais, dores musculares e elevação da TGO. TGP e CPK. Essas alterações são transitórias, desaparecendo espontaneamente ou com a suspensão da droga. Elevações de até três vezes o valor inicial da TGO e TGP e até 10 vezes da CPK não requerem interrupção do tratamento. Dores musculares podem ou não ser acompanhadas por elevação da CPK. Rabdomiólise pode ocorrer na presença de associação com imunossuppressores, fibratos, ácido nicotínico e eritromicina. Eventuais distúrbios do sono também são relatados por alguns pacientes.

São hoje consideradas medicamentos de primeira escolha para a terapêutica da hipercolesterolemia isolada, poligênica ou familiar heterozigótica. Na forma homozigótica, pode haver pequena resposta em decorrência de ação não ligada a LDL-receptores. Existem relatos, na literatura, demonstrando seus efeitos benéficos também nos tipos IIb, III e na hiperlipidemia combinada familiar.

Não são indicadas para mulheres grávidas ou em fase de aleitamento e para aquelas com possibilidade de engravidar. Seu emprego em crianças e adolescentes ainda não está definitivamente esclarecido. Estudos a longo prazo demonstraram boa tolerância às vastatinas em indivíduos >20 anos e em idosos.

São contra-indicadas na presença de doença hepática e de elevações persistentes das transaminases hepáticas e das bilirrubinas. Podem ser usadas em doentes renais crônicos.

Apresentação e posologia máxima - No Brasil são comercializadas a lovastatina, a sinvastatina, a pravastatina e a fluvastatina: 1) lovastatina: comprimidos de 20mg (80mg); 2) sinvastatina: comprimidos de 5 e 10mg (40mg); 3) pravastatina: comprimidos de 10mg (40mg); 4) fluvastatina: cápsulas de 20 e 40mg (80mg).

Os comprimidos, nas doses habituais, devem ser administrados após o jantar. Doses mais elevadas podem ser repartidas pela manhã e à noite. Os ajustes

das doses devem ser feitos, se necessário, a cada quatro semanas. Não foi descrita taquifilaxia.

Seqüestramentos de ácidos biliares

São resinas de troca iônica que se ligam aos ácidos biliares, bloqueando seu ciclo entero-hepático e aumentando o número de receptores para LDL. Conseqüentemente, diminuem o CT e o LDL-c (até 30%). Como aumentam a síntese das VLDL, podem elevar os TG (10% a 20%). Podem ser observados aumentos de até 8% no HDL-c, provavelmente decorrentes de maior ativação da LCAT. Não reduzem as concentrações plasmáticas de Lp(a).

Podem provocar obstipação intestinal, náuseas, meteorismo, dores abdominais e, raramente, esteatorréia. A obstipação intestinal é minimizada com dietas ricas em fibras. Reduzem a absorção de ácido fólico, vitaminas lipossolúveis e drogas, como tiroxina, digoxina, warfarina, probucol e fibratos.

São indicados como primeira escolha no tratamento das diversas formas de hipercolesterolemia familiar, em crianças e mulheres em idade fértil sem controle contraceptivo adequado e em gestantes. Nessas circunstâncias, se faz necessário maior atenção para evitar deficiências vitamínicas, recomendando-se 5mg/dia de ácido fólico.

Apresentação e posologia - A colestiramina é apresentada em forma de pó, em envelopes contendo 4g. É ingerida diluída em água ou em sucos. Inicia-se a terapêutica com 4g a 8g em duas tomadas, podendo-se atingir a dose de até 24g/dia. Qualquer outro medicamento deve ser ingerido 1h antes ou 4h após a ingestão da colestiramina.

Fibratos

Diminuem a síntese hepática da apo-B e das VLDL, destas últimas pela menor disponibilidade de ácidos graxos livres; aumentam a lipólise das VLDL e a remoção de seus remanescentes devido à maior atividade da LLP; aumentam a atividade dos receptores hepáticos para as LDL; e elevam o nível do HDL-c.

Alguns estudos sugerem diminuição dos níveis elevados de Lp(a). Diminuem a fibrinogenemia e a atividade do fator VII e aumentam a capacidade fibrinolítica do plasma. Pelas ações sobre a coagulação sanguínea, potencializam a ação de anticoagulantes orais. Possuem também certo efeito hipoglicemiante.

Os fibratos são absorvidos rapidamente pelo intestino e excretados pela urina. Sua ação começa a ser verificada a partir do 5º dia de tratamento. Diminuem principalmente os níveis dos TG e das VLDL (até 70%) e também do CT e do LDL-c (até 20%). Elevam as

do HDL-c (até 25%) e não têm ação sobre os Qm. Em alguns casos com hipertrigliceridemia acentuada, pode ocorrer aumento transitório do LDL-c.

São bem tolerados, mas podem provocar sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, dores abdominais, diarreia), tonturas, cefaléia, insônia, colestase, prurido, urticária, diminuição da libido, dores musculares, astenia e miosite. Podem induzir leucopenia e aumento da CPK, TGO, TGP e creatinina. Em geral, esses efeitos aparecem nos primeiros meses de uso e desaparecem mesmo sem interrupção ou mudança de posologia.

Não devem ser utilizados em pacientes com alteração da função renal ou hepática, litíase biliar e em mulheres grávidas ou na fase de aleitamento. Exigem controle mais freqüente do tempo de protrombina e da glicemia, respectivamente, nos pacientes em uso de anticoagulantes e diabéticos. Recomenda-se controle rigoroso da anticoagulação, quando se inicia terapêutica com fibratos.

São drogas de primeira escolha no tratamento das hipertrigliceridemias endógenas, da disbetilipoproteinemia e das hiperlipidemias mistas (IIb, familiar combinada) quando os TG forem muito elevados. São de uso alternativo nas hipercolesterolemias

Apresentação e posologia máxima - 1) Bezafibrato: drágeas de 200mg e comprimidos de liberação lenta de 400mg; dose máxima, 600mg. 2) gemfibrozil: cápsulas de 300mg e comprimidos revestidos de 600mg e 900mg; dose máxima, 1.500 mg.

3) fenofibrato: cápsulas de 250mg; dose máxima, 250 mg. 4) etofibrato: cápsulas de 500mg; dose máxima, 500mg. Todos os fibratos devem ser ingeridos durante as refeições.

Ácido nicotínico e derivado

Inibem a lipase hormônio-sensível, intracelular, do tecido adiposo, diminuindo a liberação de AGL para o fígado e, conseqüentemente, a formação das VLDL; diminuem também a síntese de apo B e das LDL e a remoção das HDL; e aumentam o catabolismo da Lp(a). São rapidamente absorvidos quando ingeridos por via oral, distribuem-se para todos os tecidos e são eliminados pela urina. Dessas ações resultam diminuição do CT e LDL-c (até 30%), dos TG e das VLDL (até 80%) e elevação do HDL-c (até 30%). Alguns estudos sugerem diminuição dos níveis de Lp(a).

A intolerância ao ácido nicotínico é freqüente, provocando rubor facial, prurido, eritema, arritmia, dores abdominais e náuseas. Ademais, pode causar

aumento das transaminases hepáticas e do ácido úrico e hiperglicemia. O rubor cutâneo, efeito colateral mais freqüente, é limitante do seu uso, sendo provavelmente mediado pela liberação de prostaglandina. Pode ser minimizado pela ingestão de 100mg de aspirina antes de sua administração.

O derivado acipimox é mais bem tolerado, não elevando a glicemia e a uricemia.

São indicados como alternativa no tratamento das hiperlipidemias mistas (IIb, familiar combinada, disbetalipoproteinemia) e da hipercolesterolemia isolada.

Apresentação e posologia - O ácido nicotínico pode ser encontrado em farmácias de manipulação. Sua dose é de 2 a 6g/dia, dividida em 3-4 tomadas. Aconselha-se iniciar a terapêutica com doses pequenas (100-250mg/dia), com aumento progressivo. O derivado acipimox é apresentado na forma de comprimidos de 250mg e a dose máxima diária é de 750mg.

Probuco

Seu mecanismo de ação hipolipemiante não está totalmente esclarecido. Possui efetiva ação antioxidante e se sabe que diminui a absorção intestinal de colesterol e aumenta a captação das LDL, por via não mediada por receptores. Aumenta também a excreção de ácidos biliares, diminui a síntese hepática e a secreção das VLDL, diminui a síntese e aumenta o catabolismo de apo-AI e AII, estimula a proteína de transferência (CETP), aumenta a transferência do colesterol das HDL para outras LP e retira o colesterol da célula. Esta última ação poderia explicar a redução de xantomas. Estimula a produção de apo-E. Administrado por via oral é bem absorvido e é eliminado pela bile e pelas fezes. Deposita-se no tecido adiposo, sendo liberado lentamente, até por 6 meses. Destas ações, resultam diminuição do CT e LDL-c (15 % a 20%) e do HDL-c (até 30%). Não altera os níveis séricos de TG.

Sua tolerância é boa, mas pode provocar tonturas, cefaléia e distúrbios gastrointestinais, como diarreia, náuseas e plenitude pós-prandial; raramente provoca elevação de enzimas hepáticas e manifestações alérgicas. Pode prolongar o intervalo QT do ECG e, por isso, é contra-indicado em pacientes com QT longo, com arritmias ventriculares graves e quadros sincopais de origem cardiovascular.

Pode ser usado em associação com outras drogas no tratamento de hipercolesterolemia isolada.

Apresentação e posologia - É apresentado na forma de comprimidos (250mg) e adose máxima é de 500mg duas vezes ao dia (dois comprimidos no café da manhã e dois no jantar).

Ácidos graxos ômega-3

Diminuem a produção das VLDL e modificam o metabolismo das prostaglandinas. Seu efeito sobre as LP requer doses elevadas (10-20g/dia), limitando-se seu uso eventual à associação com os fibratos, em raros casos de hipertrigliceridemias resistentes.

Apresentação - Cápsulas de 250mg, 500mg e 1.000mg.

3. Opções medicamentosas nos principais tipos de dislipidemias

O quadro 8 resume as principais indicações destes medicamentos no tratamento dos vários tipos de dislipidemias.

Na presença de diminuição isolada de HDL-c, não é recomendado o uso de medicamentos. Entretanto, deve-se estimular o controle da obesidade e diabetes, a prática de exercícios físicos aeróbicos continuados e o abandono do vício de fumar.

As indicações para intervenção medicamentosa sobre valores elevados de Lp(a) ainda não estão definidas.

4. Associação de medicamentos

Não havendo resposta satisfatória à terapêutica dietética e a um medicamento, pode-se empregar a associação de medicamentos. Esse procedimento, além de melhorar os resultados, permite a utilização de doses menores de cada medicamento, diminuindo a possibilidade de efeitos colaterais e aumentando sua tolerância.

Quadro 8. Tratamento farmacológico

Tipo de dislipidemia	1ª escolha	2ª escolha	3ª escolha
I	nenhum medicamento é utilizado		
IIa	vastatinas	resinas fibratos ác. nicotínico probuco	vastatinas resinas fibratos probuco
IIb	fibratos vastatinas	vastatinas ác. nicotínico	vastatinas ác. nicotínico ambos
III	fibratos vastatinas	vastatinas ác. nicotínico	vastatinas ác. nicotínico ambos
IV	fibratos	ác. nicotínico	ác. nicotínico
V	fibratos		ác. nicotínico

Há associações que merecem particular cuidado, por seus eventuais efeitos colaterais potencialmente graves, como, por exemplo, vastatinas com fibratos ou ácido nicotínico.

5. Fatores individuais que podem modificar a resposta aos hipolipemiantes

São eles: a) diferentes graus na absorção e metabolismo dos diversos medicamentos; b) uso concomitante de drogas que podem alterar o perfil lipídico (bloqueadores beta-adrenérgicos, diuréticos, progestogênios, bebidas alcoólicas; c) condição hormonal da mulher; d) tipo da hiperlipidemia; e) observância à terapêutica.

V. Dislipidemia em grupos especiais

1. Crianças e adolescentes

Em crianças e adolescentes com valores de lípidos limítrofes e aumentados (tab. 2), o perfil lipídico deverá ser repetido no mínimo por duas vezes, com intervalo de duas semanas, antes que qualquer medida diagnóstica ou terapêutica adicional seja recomendada.

Confirmada a dislipidemia, o tratamento dietético deverá ser iniciado após os dois anos de idade, com o cuidado de priorizar as necessidades energéticas e vitamínicas próprias da idade, e a flexibilidade de permitir, em algumas situações, ingestão gordurosa superior à recomendada na fase I. A dietoterapia deve ser conduzida de comum acordo com o pediatra e, se necessário, com o nutricionista.

Deve-se encorajar a ingestão de fibras e desestimular a de alimentos ricos em colesterol, gordura saturada (por exemplo, hambúrgueres, salsichas, cremes, chocolates, etc.), bem como o uso excessivo de sal e açúcar refinado. Quando houver necessidade de aumentar a taxa de gordura, isto deve ser feito preferencialmente às custas de gordura monoinsaturada (vide dietoterapia nas dislipidemias), até um total de 20% do valor energético total.

A conduta terapêutica inicial inclui dietoterapia e o controle de outros fatores de risco como sobrepeso, obesidade, tabagismo, hipertensão, sedentarismo e estresse. Merece ser enfatizado o estímulo a exercícios físicos aeróbicos programados, como medida terapêutica adicional.

Os efeitos laboratoriais da orientação dietética devem ser avaliados em seis meses; caso os objetivos não tenham sido atingidos, verificar se o problema foi falta de observância ou refratariedade à dieta. No primeiro caso, o paciente e a família devem ser reorientados; no segundo caso, a orientação deve ser transferida a centros de referência.

Havendo refratariedade à dieta, o uso de drogas hipolipemiantes pode ser considerado, nas seguintes situações: a) dislipidemia familiar com níveis de LDL-c >190mg/dL; b) antecedentes familiares de DA prematura ou pelo menos, dois ou mais fatores de risco, com LDL-c >160mg/dL; c) na vigência de DA manifesta, com LDL-c >130mg/dL.

Atualmente, as resinas seqüestrantes de ácidos biliares são as únicas drogas recomendáveis, por não apresentar efeitos sistêmicos. Neste caso, é interessante a suplementação de ácido fólico (5mg/dia). As vastatinas, devido à pequena experiência atual, podem ser usadas em casos de hipercolesterolemia familiar grave (CT >300mg/dL) e/ou DA manifesta, nos quais o uso das resinas foi insatisfatório. O emprego de ácido nicotínico tem sido referido por centros do exterior em número muito limitado de crianças.

A quilomicronemia requer somente tratamento dietético (ver item IV).

A finalidade do tratamento é atingir valor de LDL-c <100mg/dL, sendo tolerados valores de até 130mg/dL em casos de menor risco.

2. Idosos

O conceito de que no idoso (>65 anos) o controle dos fatores de risco, em particular as dislipidemias, não seria fundamental foi modificado. Sendo a DA altamente freqüente após os 60 anos de idade, em ambos os sexos, qualquer redução do risco tem importante repercussão na sua morbidade e mortalidade.

No tratamento do idoso, deve-se levar em consideração as idades biológica e cronológica, o perfil de longevidade familiar, a associação de outros fatores de risco comuns nessa faixa etária (HA e diabetes), a car refinado. Quando houver necessidade de aumentar a taxa de gordura, isto deve ser feito preferencialmente às custas de gordura monoinsaturada (vide dietoterapia nas dislipidemias), até um total de 20% do valor energético total.

Estudos clínicos recentes de prevenção primária e secundária sugerem que a redução expressiva do LDL-c, em idosos, diminui significativamente a morbidade e a mortalidade por DAC.

Nessa faixa etária, deve ser dada especial atenção ao afastamento de causas secundárias de dislipidemia, principalmente hipotireoidismo, diabetes e insuficiência renal crônica.

Para a hipercolesterolemia, deve ser indicada inicialmente a dieta fase I da American Heartm Association, com especial atenção para a ingestão calórica e as necessidades vitamínicas e minerais (cálcio).

As recomendações para o tratamento farmacológico de idosos, de ambos os sexos, são as mesmas

dos adultos em geral. As estatinas são as drogas de primeira escolha no tratamento da hipercolesterolemia. Os demais hipolipemiantes podem ser usados, levando-se em consideração a maior possibilidade de efeitos colaterais. Para a hipertrigliceridemia, o tratamento segue os mesmos princípios do adulto jovem.

Igual importância terapêutica deve ser dada ao controle de outros fatores de risco, como HA e diabetes. Na escolha das drogas anti-hipertensivas, lembrar que diuréticos tiazídicos e betabloqueadores sem ASI podem ter efeitos adversos sobre o perfil lipídico, sem que isso represente uma contra-indicação formal para o uso desses fármacos.

Finalmente, devemos lembrar a importância do exercício físico aeróbico praticado regularmente, em particular caminhadas (30min, 3 a 4 vezes por semana no mínimo), como medida associada para o controle dos fatores de risco, respeitadas as limitações próprias da idade.

3. Mulheres

Ao se cogitar o tratamento das dislipidemias nas mulheres deve-se, didaticamente, levar em consideração dois períodos. O 1º, denominado reprodutivo, compreende a menarca (intervalo entre 20 e 35 anos) e o climatério pré-menopausal (entre 35 e 50 anos), e o 2º, chamado não-reprodutivo, representa o climatério pós-menopausal (entre 50 e 65 anos). A menopausa caracteriza-se pela última menstruação e ocorre geralmente em torno dos 50 anos. O tabagismo é o único fator de risco conhecido e mutável que antecipa a menopausa em cerca de dois anos. O climatério pré-menopausal representa o período de redução progressiva da produção de esteróides (estrogênios e progesterona) até a menopausa. O climatério pós-menopausal, por sua vez, caracteriza-se pela insuficiência gonadal total.

Coincidente com o período climatérico pós-menopausal, ocorre aumento significativo do risco de DAC. Um dos fatores que pode explicar tal fato seria a mudança do perfil lipídico, caracterizada essencialmente por elevação do LDL-c e diminuição do HDL-c, criando um padrão pró-aterogênico. Também têm surgido relatos de aumento da Lp(a).

As orientações para adoção de estilo de vida adequado devem ser as habituais e sem distinção de período. Todavia, a intervenção com fármacos, quando indicada, deve seguir os seguintes critérios.

Período reprodutivo (entre 20 e 50 anos) Prevenção primária devido à menor incidência de DA, principalmente DAC, pode-se tolerar nível de LDL-c até

190mg/dL, excetuadas as mulheres com outros fatores de risco; prevenção secundária (DA manifesta) inicia-se a terapêutica farmacológica com valores de LDL-c > 130mg/dL. Em relação à gestação, deve-se considerar duas situações: 1) mulher considerada de risco que deseja engravidar: deve seguir orientação dietética e, se necessário, utilizar resinas sequestrantes de ácidos biliares; 2) durante a gestação, preconiza-se somente dieta, que deve assegurar as necessidades básicas da gestante. A contracepção hormonal oral em pacientes dislipidêmicas, <35 anos, pode ser utilizada, desde que não sejam tabagistas, hipertensas, obesas, diabéticas, sedentárias ou múltiplas, indicando-se pílulas trifásicas (baixa dosagem de progestogênios). Naquelas >35 anos, a contracepção hormonal oral está contra-indicada.

Período climatérico pós-menopausal. A reposição hormonal é importante arma terapêutica coadjuvante. O uso de estrogênios tem sido associado à redução do LDL-c (até 25%), ao aumento do HDL-c (até 20%), à diminuição de fatores pró-trombóticos, como fibrinogênio e Lp(a), à melhora da disfunção endotelial e a outros efeitos metabólicos favoráveis. Pode ser observada elevação dos TG contidos nas grandes VLDL, consideradas de pouco efeito aterogênico. No entanto, em mulheres com hipertrigliceridemia acentuada (>400mg/dL), o uso de estrogênio por via transdérmica deve ser considerado. Além disto, estudos epidemiológicos observacionais sugerem diminuição do risco coronariano (em torno de 50%) e aumento da sobrevivência em usuárias de estrogênios. Vale ressaltar que esses resultados benéficos foram obtidos com o emprego preferencial de estrogênios conjugados equinos.

A associação de progestogênios (acetato de medroxiprogesterona, progesterona natural micronizada, acetato de ciproterona ou acetato de noretisterona) ao estrogênio, em doses adequadas, com o intuito de proteção endometrial, não altera substancialmente os benefícios auferidos pelos estrogênios sobre o perfil lipídico. Em mulheres histerectomizadas, dispensa-se o uso de progestogênios. A reposição hormonal deve ser feita pelo ginecologista face à vigilância sobre as eventuais complicações, mamária e uterina.

No caso de existir indicação para tratamento farmacológico em dislipidêmicas, deve-se preferencialmente utilizar estrogênios. Caso não sejam atingidos os níveis lipídicos desejáveis, após período máximo de 6 meses, associa-se um fármaco hipolipemiante.

O uso de medicamentos hipolipemiantes nesse período, para a prevenção primária, pode ser iniciado com níveis de LDL-c > 190mg/dL, caso não haja

outro fator de risco associado. Para a prevenção secundária, níveis de LDL-c >130mg/dL devem ser considerados para o início da terapêutica, objetivando-se atingir valores < 100mg/dL.

4. Portadores de diabetes melito

Diabetes melito, principalmente na sua forma não-insulino-dependente, tem alta prevalência na população brasileira (7,6%) e é um importante fator de risco independente de DAC. Na mulher, é um fator de risco mais expressivo do que no homem, elevando a mortalidade por DAC em 3 a 7 vezes.

Essa condição está freqüentemente associada a hipertrigliceridemia, baixas taxas de HDL e taxas de LDL-c normais ou discretamente aumentadas.

LDL-c aumenta consideravelmente na presença de nefropatia com insuficiência renal crônica. O objetivo terapêutica primário é atingir valor de LDL-c <100mg/dL e o secundário, trigliceridemia <150mg/dL. O controle metabólico adequado do diabetes pode normalizar o perfil lipídico. Se, apesar do controle adequado do diabetes e da dietoterapia antilipêmica, houver necessidade do emprego de drogas, as vastatinas constituem drogas de primeira escolha. Para as elevações de TG, devem ser usados os fibratos. O uso de sequestrantes dos ácidos biliares deve ser cuidadoso pela possibilidade de exacerbação da hipertrigliceridemia. No caso do ácido nicotínico, a restrição a seu uso deve-se ao aumento da resistência à insulina e da uricemia, não observado com acipimox.

No diabético, é particularmente importante o controle associado dos outros fatores de risco para diminuição mais eficaz do risco de DAC. Deve-se estar atento também ao tratamento de dislipidemias secundárias associadas, decorrentes principalmente do uso de drogas anti-hipertensivas, e à insuficiência renal crônica.

5. Dislipidemias genéticas graves

Para as hiperlipemias em que a resposta à dietoterapia e à farmacoterapia é mínima, outras medidas de tratamento (plasmaferese, LDL-aférese, anastomose ileal parcial, transplante de fígado e terapêutica gênica) podem ser empregadas. Para tanto, os pacientes devem ser encaminhados a centros de referência.

VI. Prevenção de DAC

1. Estudos clínicos

Prevenção primária -Metanálise de seis estudos controlados de intervenção dietética e/ou medicamentosa, em 12.457 homens hiper-colesterolêmicos sem DAC, demonstrou que a redução média de 10% do

CT, por quatro a cinco anos, determina freqüência de eventos coronarianos 26% menor do que a observada em controles. Esses estudos indicam que a redução de 1% de CT em hipercolesterolêmicos corresponde uma redução de 2% de eventos de DAC. O aumento da mortalidade total e a ocorrência de neoplasias e mortes violentas, observadas em estudos iniciais, não puderam ser correlacionados à diminuição do CT.

Estudo clínico recente, randomizado, duplo-cego, empregando vastatina, cujo planejamento incluiu mortalidade total e por IAM, demonstrou, no grupo tratado: redução de 20% no CT, 26% no LDL-c e 12% nos TG, e aumento de 5% no HDL-c, com diminuição significativa de 31% no risco de IAM não-fatal ou morte por DAC e de 37% na necessidade de procedimentos terapêuticos invasivos, e de 22% na mortalidade total. Nesse estudo, não se verificou mortalidade excessiva por causas não cardiovasculares nos pacientes tratados.

Prevenção secundária - Estudos clínicos em pacientes com IAM progressivo, cujos valores do CT foram diminuídos por intervenção dietética e/ou medicamentosa, por mais de três anos, demonstraram redução significativa da mortalidade e de novos episódios da doença, quando comparados a controles. Recentemente, estudo clínico randomizado, duplo-cego com vastatina e controlado com placebo, em pacientes com DAC (80% com IAM prévio), demonstrou, no grupo tratado, redução significativa de 42% no risco de eventos coronarianos, de 30% na mortalidade global e de 37% na necessidade de procedimentos invasivos terapêuticos (angioplastia e cirurgia de revascularização). Esses efeitos associaram-se a reduções significativas de 25% no CT e de 35% no LDL-c, e aumento de 8% no HDL-c. A análise de subgrupos mostrou resultados benéficos, significativos, em ambos os sexos, nos idosos, hipertensos, tabagistas e diabéticos.

2. Estudos angiográficos controlados

Por meio desses estudos pôde-se evidenciar que, interferindo sobre os distúrbios lipídicos, é possível influenciar a evolução das lesões ateroscleróticas. Metanálise de 14 estudos randomizados e controlados com placebo, cujas intervenções (medicamentosas ou não) reduziram o LDL-c em média de 26%, demonstrou, nos grupos tratado vs controle, progressão de 34% vs 50%, de não-progressão de 48% vs 41% e de regressão de 18% vs 9%, respectivamente. Fato que chamou a atenção nesses estudos foi o grande benefício clínico obtido no grupo tratado, bem maior do que o esperado pelos achados angiográficos, revelando redução média de eventos cardiovasculares agudos da ordem de 47%. Isso foi atribuído à estabilização da

placa aterosclerótica (evitando sua rotura, erosão e/ou hemorragia) e à melhoria da função endotelial.

Esses estudos serviram de base para a recomendação da redução do nível de LDL-c para baixo de 100mg/dL como principal objetivo terapêutico.

Finalizando, vale observar que os efeitos benéficos demonstrados nos estudos de prevenção primária e secundária começam a aparecer entre o 1º e o 2º anos de seguimento e alcançam sua plenitude, em torno do 5º ano. O tratamento efetivo e permanente das dislipidemias pode diminuir a velocidade de progressão da placa aterosclerótica, promover sua estabilização e regressão, e evitar o aparecimento de novas lesões em artérias nativas e enxertos de veia safena. Essas ocorrências levam a grandes benefícios clínicos, com redução da incidência de novos eventos cardiovasculares e aumento da sobrevida.

REFERÊNCIAS

I. Lípidos, lipoproteínas, endotélio e suas relações com a aterogênese

1. Gerique JAG - Diagnóstico de las Dislipidemias. In: Lipoproteínas Plasmáticas. Barcelona, 1986; 86:69-76.
2. Gerique JAG - Métodos de Laboratorio para el Estudio de las Dislipemias. In: 1-Lipoproteínas Plasmáticas. Barcelona, 1986; 77-90.
3. Warwick ó, Packard CJ, Shepherd J - Plasma Lipid Measurement. **Curr Opin Lipidol** 1990; 1: 500-2.
4. Bachorik PS - Developing guidelines for reliable triglyceride, high-density lipoprotein cholesterol measurement. **Curr Opin Lipidol** 1991; 2:349-54.
5. Garcia RC, Oliveira HCF - Fisiologia das lipoproteínas. In: Quintão ECR (ed) - Colesterol e Aterosclerose. Rio de Janeiro: Qualitymark, 1992; 1-30.
6. Garcia RC - Diagnóstico laboratorial das dislipidemias - Validade dos métodos laboratoriais. In: Quintão ECR (ed) - Colesterol e Aterosclerose. Rio de Janeiro: Qualitymark, 1992; 31-44.

II. Determinação laboratoriais

1. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. **Arch Intern Med** 1988; 148: 36-69.
2. Study Group, European Atherosclerosis Society - The recognition and management of hyperlipidemia in adults: a policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur H J* 1988; 9: 571-600.
3. Assman G, Betteridge DJ, Gotto Jr AM, Steiner G - Management of the hypertriglyceridemic patients. Treatment, classification and goals. **AM J Cardiol** 1991; 68: 30A-4A.

4. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. NIH Publication nº 91-2732, september 1991.
5. Kwiterovich Jr PO - Beyond Cholesterol. The John Hopkins Complete Guide Avoiding Heart Disease. The John Hopkins Press, 1989.
6. National Education Programs working group report on the management of patients with hypertension and high blood cholesterol. **Ann Int Med** 1991; 114:224-37.
7. Prevention of Coronary Heart Disease: Scientific Background and New Clinical Guide-lines. European Atherosclerosis Society, International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. **Nutrition, Metabolism and Cardiovasc Dis** 1992; 2:113-56.
8. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program - NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). **JAMA** 1993; 269:3015-23.

III. Dislipidemias- principais tipos, diagnóstico e implicações clínicas. Associação entre lípidos e aterosclerose

1. Classification of hyperlipidemias and hyper-lipoproteinemias. *Bull Wild Hlth Org* 1970; 43:891-915.
2. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of high Blood Cholesterol in Adults. **Arch Intern Med** 1988; 148: 36-9.
3. Farmer UA, Gotto AM - Risk Factors for Coronary Artery Disease. In: Braunwald E, ed - Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992; 1135-9.
4. Quintão ECR - Hiperlipidemias: Etiologia. In: Quintão ECR, ed - Colesterol e Aterosclerose. Rio de Janeiro: Qualitymark, 1992; 71-123.
5. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MCetal - High-density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. **Am J Med** 1977; 62:707-14.
6. Stamler J, Wentworth DN, Neaton JD- Is the relationship between serum cholesterol and risk of death from coronary heart disease continuous and graded? Findings on the 356,222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). **JAMA** 1986; 256:2823-8.
7. Castelli WP, Carlson RJ, Wilson PWFetal - Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986; 256:2835-8.
8. Anderson KA, Castelli WP, Levy D - Cholesterol and mortality 30 years of follow-up from the Framingham Study. **JAMA** 1987; 257: 2176-80.
9. Iso H, Jacobs Jr DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD, for the MRFIT Research Group - Serum cholesterol levels and six-years mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. **N Engl J Med** 1989; 320: 904-10.

9. Giannini SD - Doença coronariana aterosclerótica e colesterol. **Rev Bras Med** 1989;46: 31-8.
10. Giannini SD- Prevenção primária e secundária da doença coronária aterosclerótica. **Rev Bras Med** 1990; 47: 113-19.
11. Pyoralla K - Determinants of plasma HDL cholesterol level and its status as a CHD risk factor. **Lipid Rev** 1990;4:25-30.
12. Giannini SD - Fatores de risco na aterogênese. In: Quintão, ECR (ed) - Colesterol e Aterosclerose. Rio de Janeiro: Qualitymark, 1992; 125-136.
13. Giannini SD - Prevenção da Coronariopatia. *Ibid*; 137-147. Loscalzo J - Lipoprotein(a). A unique risk factor for atherothrombotic disease. **Atherosclerosis** 1990; 10: 672.
14. NIH Consensus Panel on Triglyceride, High-Density Lipoprotein, and Coronary Heart Disease. **JAMA** 1993; 269: 505- 10.

IV. Terapêutica das dislipidemias

1. National Research Council Committee on Diet and Health. Implications for Reducing Chronic Disease Risk. Washington, DC: National Academy Press, 1989.
2. Hatcher LF, Flavell DP, Illingworth DR - Dietary therapy of hypercholesterolemia. **Practical Cardiology, Special Issue, May** 1988,31-37.
3. Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high Blood Cholesterol in Adults. **Arch Intern Med** 1988; 148: 36-9.
4. Forti N - Como diagnosticar e tratar a hipercolesterolemia. **Rev Bras Med** 1989; 46: 39-45.
5. Bertolami M - Drogas nas hiperlipidemias. In: Quintão, ECR(ed) - Colesterol e Aterosclerose. Rio de Janeiro: Qualitymark, 1992; 195.
6. Quintão E - Drogas: mecanismo de ação. In: Quintão, ECR(ed) - Colesterol e Aterosclerose. Rio de Janeiro: Qualitymark, 1992; 225.
7. Prihoda JS, Illingworth DR - Drug therapy of hyperlipidemia. **Current Problems in Cardiology** 1992; 17:551-605.
8. Nakandakare E - Tratamentos alternativos da hipercolesterolemia familiar. In: Quintão E, ed - Colesterol e Aterosclerose. Rio de Janeiro: Qualitymark, 1992; 245.
9. LaRosa JC, Cleeman JI - Cholesterol-lowering as treatment for established coronary heart disease. **Circulation** 1992; 85: 1229-35.
10. Gotto AM - Overview of a current issues in management of dyslipidemia. **Am J Cardiol** 1993; 71: 3B-8B.
11. Dos Santos JE- Dietoterapia nas hipercolesterolemias. **Rev Bras Med** 1989;46:39-43.
12. Dressler WW, Dos Santos JE et al - Social and dietary predictors of serum lipids: a Brazilian example. **Soc Sci Med** 1991; 1: 379-93.
13. Dos Santos JE, Dressler WW, Viteri F - Fatores de risco de doença arterial coronariana e suas correlações com variáveis dietéticas e sociais. **Arq Bras Cardiol** 1994;63:371-5.

14. Barth JD, Mancini, GBJ. An update on lipid-lowering therapy. **Current Opinion Lipidology**, 1995; 6:32-7.
15. Guimarães AC - Lipoproteínas, antioxidantes e cardiopatia coronariana. **Arq Bras Cardiol** 1995; 65: 289-95.
16. Elinder LS, Waldius G- Antioxidants and atherosclerosis progression: unresolved questions. **Current Opinion Lipidology** 1994; 5:265-8.
17. Feussner C - HMG-CoA reductase inhibitors. **Current Opinion Lipidology** 1994; 5: 59-68.
18. Muldon MF, Maniuck SB, Matthews KA - Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. **Br Med J** 1990; 301: 309-14.
19. Criqui MH- Cholesterol primary and secondary prevention and all-cause mortality. **Ann Intern Med** 1991; 115:973-6.
20. Giannini SD- Vale a pena tratar dislipidemia decoronariopatas? **Arq Bras Cardiol** 1992; 58:253-4.

V. DISLIPIDEMIA EM GRUPOS ESPECIAIS

1. Seed M, Crook D - Post-menopausal hormone replacement therapy, coronary heart disease and plasma lipoproteins. **Current Opinion Lipidology** 1994;5:48-58.
2. LaRosa JC - Lowering cholesterol in women: the elderly, and young adults. **J Myocardial, Ischemia** 1994;6:15-21.
3. Quintão E - Hipercolesterolemia na Infância. In: Quintão, ECR(ed) - Colesterol e Aterosclerose. Rio de Janeiro: Qualitymark, 1992; 149.
4. National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. NIH Publication 1991;91:2732.
5. Highlights of the Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. **Am Fam Phys** 1992;45:2127-36.
6. Rossouw J - Current issues in lipid lowering therapy: Treatment of hyperlipidemia in the young, in the elderly and in women. **Lipid Rev** 1990;4: 81-8.
7. Thelle D-Women and coronary heart disease. A review with special emphasis on some risk factors. **Lipid Rev** 1990;4:33-8.
8. Rubin GM, Sidney S, Black DM et al - High blood cholesterol in elderly men and excess risk for coronary heart disease. **Ann Intern Med** 1990; 113:916-20.

VI. PREVENÇÃO DE DAC

1. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al - Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. **N Engl J Med** 1995; 333: 1301-7.
2. Brown GB, Zhao XQ, Albers JJ - Plaque regression and clinical events in coronary disease. **Primary Cardiology** 1992; 1S: 6-27.

-
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group – Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S). **Lancet** 1994; 344:1383-9.
 4. Kjekshus J, Pedersen TR, for the 4S Group – Reducing the risk of coronary events: evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S). **Am J Cardiol** 1995; 76:64C-8C.
 5. Rossouw JE. Lipid-lowering interventions in angiographic trials. **Am J Cardiol** 1995; 76:86C-92C.
 7. Smith SC, Blair SN, Criqui MH et al - Preventing heart attack and death in patients with coronary disease. American Heart Association. Consensus Panel Statement. **Circulation** 1995; 92; 2-4