Centro Universitário de Patos
Curso de Medicina
v. 6, 2021, p. 267-282.
ISSN: 2448-1394

Journal of Medicine and Health Promotion

DISPLIPIDEMIAS E FATORES ASSOCIADOS: UM DESAFIO PARA A SAÚDE PÚBLICA

DYSPLIPIDEMIAS AND ASSOCIATED FACTORS: A CHALLENGE FOR PUBLIC HEALTH

RESUMO

Objetivo: Problematizar as dislipidemias e seus fatores associados, visando ofertar um entendimento e manejo mais sólido da morbidade causada por essa patologia com vistas à melhoria na qualidade de vida da população.

Métodos: A presente revisão integrativa teve sua evidência de investigação demarcada mediante busca eletrônica nos bancos de dados virtuais PubMed, SciELO, BVS, Web of Science, Science Direct e Google Acadêmico. Todos os estudos triados tiveram sua elegibilidade confirmada pela leitura do texto completo e a razão primária da exclusão foi a ausência de conexão direta com a proposta da pesquisa.

Resultados: A alteração da distribuição do perfil lipídico constitui um importante marcador para dislipidemias, cujo diagnóstico é orientado em duas fases: pré-analítica e analítica. Das opções terapêuticas, tem-se os tratamentos não-medicamentosos, diretamente relacionados à mudança no estilo de vida do paciente. Já as opções medicamentosas, contemplam as estratégias de atuação na função das taxas séricas de colesterol (estatinas, ezetimiba e resinas ou sequestradores dos ácidos biliares) e nos triglicerídeos (fibratos, niacina e ômega 3).

Conclusões: Acreditamos que esta pesquisa foi eficaz ao problematizar as dislipidemias e seus fatores correlacionados, ampliando as condições que favorecem a melhoria da qualidade de vida da população mundial. Recomenda-se intervenções terapêuticas lideradas por uma equipe multiprofissional, onde o profissional farmacêutico, em especial, colaborará com atenção farmacêutica e demais atividades que lhe é cabido, almejando sempre o retardo ou não incidência dos cenários de dislipidemia.

Palavras-Chave: Síndrome Metabólica. Dislipidemias. Perfil Lipídico. Saúde Pública. Assistência Farmacêutica.

ABSTRACT

Objective: Problematize dyslipidemias and its associated factors, aiming to offer an understanding and more solid morbidity management caused by this pathology, improving, thus, the life quality of the population.

Methods: This integrative review had its research evidence demarcated through electronic search in the virtual databases: PubMed, SciELO, BVS, Web of Science, Science Direct and Google Scholar. The studies eligibility was confirmed by reading the full text, and the primary reason for exclusion was the absence of direct connection with the research proposal.

Results: The lipid profile alteration is an important marker for dyslipidemias and its diagnosis is oriented in two phases: pre-analytical and analytical. From the therapeutic options, there are non-drug treatments, directly related to the change in the patient's lifestyle. While drug treatments include strategies to act on cholesterol serum rates (statins, ezetimibe and resins or bile acid hijackers) and triglycerides (fibrates, niacin and omega 3).

Conclusions: We believe that this research was effective in problematizing dyslipidemias and their associated factors, expanding the possibilities of improving the life quality of the world population. Therapeutic interventions led by a multidisciplinary team are recommended, and the pharmaceutical professional, in particular, will collaborate with pharmaceutical care and other activities that are appropriate, always aiming for the delay or non-incidence of dyslipidemia scenarios.

Keywords: Metabolic Syndrome. Dyslipidemias. Lipid Profile. Public Health. Pharmaceutical Assistance.

1. Introdução

Até décadas atrás, a relação entre colesterol e problemas cardiovasculares era considerada incerta face à natureza pouco conclusiva dessa associação e dos poucos estudos disponíveis. Entretanto, com o progredir das pesquisas e a emergência de novas intervenções terapêuticas, em especial ao tratamento de doenças ligadas ao status lipídico, como as dislipidemias, essa correlação se tournou mais clara e ampliou as condições que favorecem a melhoria da qualidade de vida da população mundial[1]. A dislipidemia é uma patologia caracterizada pela presença de níveis elevados dos componentes lipídicos no sangue[2]. Estudos adicionais reportam que dislipidemia é um dos principais fatores de risco de doenças isquêmicas do coração[3], estando também associada a inúmeras complicações metabólicas e genéticas [4-6].

O perfil epidemiológico brasileiro, em especial, é caracterizado como polarizado, pois embora as doenças infecciosas sejam importantes e altamente recorrentes, evidencia-se um crescimento significativo das doenças crônicas não transmissíveis[7]. Nos últimos 34 anos, tem-se visto a expansão dos cenários de excesso de peso e obesidade em adolescentes brasileiros, sendo mais expressivos em crianças do sexo masculino [8,9]. Esses dados são preocupantes, pois além de a obesidade ser um fator de risco considerável para a dislipidemia, a exposição precoce à obesidade está relacionada à elevação dos casos de mortalidade prematura em adultos [10,11]. De acordo com a Organização Mundial de Saúde [12], o surgimento das doenças cardiovasculares e seus índices globais de morbidade e mortalidade, são atribuídos ao colesterol elevado, que causa 2,6 milhões de mortes por ano. Um estudo recente [13] sugere que as dislipidemias também aumentam o risco de desenvolvimento de resultados graves de infecções por COVID-19, a pandemia por infecção viral de maior importância epidemiológica do século XXI.

A detecção e o gerenciamento precoces das dislipidemias são, portanto, a melhor estratégia para retardar sua progressão. Entretanto, para que a terapêutica tenha a devida eficácia é necessário um trabalho colaborativo de todos os profissionais da saúde e que estes estejam preparados para o manejo adequado das dislipidemias. Assim, o objetivo desta pesquisa é problematizar as dislipidemias e seus fatores associados,

visando ofertar um entendimento e manejo mais sólidos da redução da morbidade causada por essa patologia com vistas à melhoria na qualidade de vida da população.

2. Métodos

A presente pesquisa trata-se de uma revisão integrativa [14] elaborada em seis etapas distintas, sendo elas: 1) identificação do tema e seleção da hipótese; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; 3) categorização dos estudos; 4) avaliação dos estudos incluídos; 5) interpretação dos resultados; e 6) síntese do conhecimento. A evidência de investigação foi demarcada mediante busca eletrônica nos bancos de dados virtuais PubMed (*National Library of Medicine National Institutes of Health*), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), Web of Science, Science Direct e Google Acadêmico. Os parâmetros de elegibilidade que complementaram a questão de pesquisa tiveram como critérios de inclusão a adequação e análise refinada dos estudos que versassem sobre as dislipidemias, sua etiologia, diagnóstico, prevenção, tratamento e fatores associados. Todos os estudos triados tiveram sua elegibilidade confirmada pela leitura do texto completo, cuja razão primária da exclusão foi a ausência de conexão direta com a proposta de composição do fluxo de seleção dos estudos da pesquisa. Já os critérios de exclusão envolveram a não aceitação de dados não publicados ou em andamento, pesquisas puramente etnobotânicas, *expert opinion*, *consensus statements* ou *letter to the editor*.

3. Resultados e Discussão

3.1 Bioquímica de lipídeos

O corpo humano é formado por um emaranhado de tecidos, cada qual com suas características e funções. Dentre eles, o tecido adiposo, que mesmo fundamental às necessidades biológicas ao fornecer energia adequada às células, auxiliar na absorção e transporte de nutrientes e atuar como precursores hormonais, mensageiros intracelulares e componentes estruturais e funcionais das membranas biológicas [15], permanece como grande desencadeador de alterações metabólicas e desenvolvimento de doenças crônicas [16]. Essas complicações só ocorrem porque os níveis fisiológicos de lipídeos no tecido adiposo são constantemente desregulados por fatores endógenos e exógenos [17].

Estruturalmente, os lipídeos podem ou não apresentar ácidos graxos em sua composição. Os ácidos graxos são formados por cadeias de carbonos unidos entre si por ligações simples (gerando ácidos graxos saturados) ou ligações duplas (gerando ácidos graxos insaturados), sendo classificados de acordo com a quantidade de carbonos existentes na cadeia, com o número de ligações duplas (insaturações) e com a posição

da primeira insaturação. A classificação mais comum é de acordo com o número de insaturações. Ao apresentar apenas uma insaturação, o ácido graxo é do tipo monoinsaturado, porém, caso apresente várias insaturações, é do tipo poli-insaturado [18].

Analisando sob aspecto fisiológico, os lipídeos mais importantes para o organismo humano são os fosfolipídios, o colesterol e os triglicerídeos [19]. Os fosfolipídios caracterizam-se como os mais abundantes constituintes estruturantes das membranas biológicas [20], atuando como barreiras biológicas à passagem de moléculas polares e íons [21]. O colesterol age como precursor de hormônios esteroidais, ácidos biliares e vitamina D, além de compor, junto dos fosfolipídios, a estrutura das membranas biológicas, atuando na sua fluidez e na ativação de enzimas constituintes. Por sua vez, os triglicerídeos são a forma de armazenamento de energia mais importante no organismo humano, sendo depositados nos tecidos adiposo e muscular [20].

Os lipídeos podem ainda se associar a proteínas, formando lipoproteínas. As lipoproteínas são partículas responsáveis por carrear lipídeos pela corrente sanguínea que, de acordo com sua densidade, podem ser organizadas em duas grandes classes: (i) as lipoproteínas ricas em triglicérides (TG), representadas pelos quilomícrons (Qm), de origem intestinal, e pelas Lipoproteínas de Densidade Muito Baixa (VLDL, do inglês *very low density lipoprotein*), de origem hepática; e (ii) as lipoproteínas ricas em colesterol, incluindo as Lipoproteínas de Baixa Densidade (LDL, do inglês *low density lipoprotein*) e as Lipoproteínas de Alta Densidade (HDL, do inglês *high density lipoprotein*). Podem ainda ser reportados dois grupos: Lipoproteínas de Densidade Intermediária (IDL, do inglês *intermediary density lipoprotein*) e Lipoproteínas(a), Lp(a), que resultam da ligação covalente de uma partícula de LDL à Apolipoproteína (Apo-A) [22,23].

O equilíbrio dos níveis de colesterol no organismo depende do balanço entre ingestão, absorção, excreção e síntese [24]. Quando se encontra em excesso no organismo, o colesterol tende a se alojar nas paredes das artérias, diminuindo a luz do vaso sanguíneo, dificultando a passagem do sangue e, consequentemente, aumentando a probabilidade de doença aterosclerótica. Alterações do perfil lipídico também podem acarretar complicações metabólicas, como Colesterol Total (CT) alto (hipercolesterolemia isolada), TG alto (hipertrigliceridemia isolada), valores aumentados de CT e TG (hiperlipidemia mista) ou ainda diminuição isolada do HDL ou em associação com o aumento do LDL e/ou dos TG [25]. Ademais, o acúmulo de Qm e/ou de VLDL no compartimento plasmático resulta em hipertrigliceridemia e decorre da diminuição da hidrólise dos triacilglicerídeos pela lipoproteína lipase (LPL) ou do aumento da síntese de VLDL. O acúmulo de lipoproteínas ricas em colesterol, como LDL, no compartimento plasmático, resulta em hipercolesterolemia. Este acúmulo pode se dar por doenças monogênicas, em particular, por defeito no gene do LDLR ou no gene APOB100 [22]. Assim, é importante que os níveis de lipídeos estejam constantes na corrente sanguínea, sendo

os níveis aconselháveis para adultos com idade superior a 20 anos apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 - Valores referenciais do perfil lipídico para adultos com idade superior a 20 anos

Perfil lipídico	Valores (mg/dL)	Categoria
Colesterol Total (CT)	< 200	Desejável
	200 – 239	Limítrofe
	≥240	Alto
Lipoproteínas de Baixa Densidade (LDL-C)	<100	Ótimo
	100 – 129	Desejável
	130 – 159	Limítrofe
	160 – 189	Alto
	≥190	Muito alto
Lipoproteínas de Alta Densidade (HDL-C)	>60	Desejável
	<40	Baixo
Triglicérides (TG)	<150	Desejável
	150 – 200	Limítrofe
	200 – 499	Alto
	≥500	Muito alto
Colesterol não-HDL	< 130	Ótimo
	130 – 159	Desejável
	160 – 189	Alto
	≥190	Muito alto

Fonte: Adaptado de Xavier et al. (2013).

As políticas brasileiras de saúde que preveem e estabelecem os níveis de lipídeos séricos para crianças e adolescentes foram fundamentadas em estudos performados na população pediátrica americana [26,27] e foram contemplados, inicialmente, na I Diretriz sobre Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência [28] e na I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar [29], com posterior atualização por Faludi et al. [22]. Todas essas diretrizes resumem a base de evidências sobre os níveis dos lipídeos séricos e as complicações oriundas de seu desnível, com recomendações que encorajam a adoção universal de estilos de vida mais saudáveis, além de identificar os fatores de risco para doenças cardiovasculares e seu manejo.

3.2 Dislipidemias: etiologia e fatores de risco

Embora seja consenso que a prevalência de dislipidemias varie geograficamente, com inciência em mais de 50% da população adulta mundial [30], sua origem é multifacetada, podendo ser classificadas etiologicamente como dislipidemias primárias (de origem genética) ou dislipidemias secundárias (de causas ambientais) [31]. As dislipidemias primárias podem ainda ser classificadas laboratorialmente de acordo com suas características genotípicas e fenotípicas. Relacionado ao genótipo, as dislipidemias

podem obter a subclassificação de monogênicas e poligênicas. E, em relação ao fenótipo, se caracterizam como o produto de alterações genéticas que afetam o metabolismo das lipoproteínas plasmáticas por superprodução ou alterações no transporte de LDL [32], apresentando-se como: hipercolesterolemia isolada (aumento do CT e/ou LDL-c, onde LDL-c ≥ 160 mg/dL); hipertrigliceridemia isolada (aumento dos TG, onde TG ≥ 150 mg/dL ou ≥ 175 mg/dL, se a amostra for obtida sem jejum); hiperlipidemia mista (aumento do CT, LDL-c ≥ 160 mg/dL, e dos TG ≥ 150 mg/dL ou ≥ 175 mg/dL, se a amostra for obtida sem jejum); e diminuição do HDL-c (homens < 40 mg/dL e mulheres < 50 mg/dL) isolada ou associada ao aumento dos TG ou LDL-c. Há ainda uma classificação proposta por Fredrickson, baseada nos padrões de lipoproteínas associados a concentrações elevadas de CT e/ou TG, desconsiderando o HDL-c, distinguindo-se seis tipos: I, IIA, IIB, III, IV e V. Entretanto, essa classificação é pouco utilizada [22].

As dislipidemias secundárias, por sua vez, estão associadas a doenças e estilo de vida inadequado (anorexia, bulimia, diabetes mellitus tipo II, hepatopatia crônica, hipotireoidismo, ingesta excessiva de gorduras trans, insuficiência renal crônica, obesidade, sedentarismo, síndrome de Cushingm, síndrome nefrótica e tabagismo) ou a medicamentos (anabolizantes, anticoncepcionais, beta-bloqueadores, ciclosporina, corticosteróides, diuréticos, estrógenos, isotretinoína, progestágenos ou tibolona) [22]. Estudos recentes [30,33] também evidenciam a incidência ou agravo de dislipidemias e complicações correlatas (derrames isquêmicos, morte cardiovascular, processos aterotrombóticos e revascularizações) associado a hábitos alimentares inadequados, status socioeconômico mais baixo e acesso precário à saúde.

3.3 Prevenção das Dislipidemias

Órgãos regulatórios em saúde reafirmam que a adoção de dietas inadequadas, com alto valor calórico e baixa eficiência metabólica, associada à inatividade física está entre os dez fatores principais das causas de mortalidade e ocorrência de dislipidemias [24,34]. O processo de transição nutricional brasileiro, em especial, é multifatorial e caracteriza-se por alterações sequenciais do padrão da dieta e da composição corporal dos indivíduos, resultantes de mudanças sociais, econômicas, demográficas, tecnológicas e culturais. Sendo demarcado nas últimas duas décadas um padrão dietético com elevado teor de gordura saturada e açúcares, e baixo teor de fibras, associado à redução dos níveis de atividade física [35]. Além de uma alimentação saudável, a prática regular de exercícios físicos constitui uma medida importante no controle das dislipidemias. Com a prática de atividade física, os ácidos graxos livres são melhor aproveitados devido à potencialização dos processos enzimáticos, que promove o aumento da capacidade

oxidativa muscular, favorecendo ainda um maior catabolismo das lipoproteínas ricas em TG, formando menos partículas de LDL aterogênicas e elevando a produção de HDL [31].

Quando não metabolizados corretamente, devido a capacidade disfuncional de armazenamento ou de hiperlipidemia induzida por dieta, além de disfunção renal e sinalização de insulina defeituosa, os lipídeos se acumulam nos tecidos e vasos, contribuindo para a progressão de inúmeras lesões e danos celulares adicionais [2]. A lipotoxicidade ainda aumenta o risco de incidência de doença cardiovascular aterosclerótica em pacientes diabéticos, que é amplificado por vários fatores aterogênicos concomitantes. No entanto, talvez a suscetibilidade pró-aterogênica mais importante no diabetes resulte da dislipidemia multifacetada [4]. Assim, a melhor estratégia preventiva da ocorrência das dislipidemias está associada ao emprego de hábitos de vida mais saúdaveis, como alimentação equilibrada e prática de exercícios físicos.

3.4 Diagnóstico das Dislipidemias

A alteração da distribuição da gordura corporal constitui um importante marcador morfológico para dislipidemias [36]. O fluxo dos lipídeos na corrente sanguínea é orientado por lipoproteínas, que expressam determinantes antigênicos específicos para investigação do diagnóstico das dislipidemias, orientado em duas fases: i) a fase pré-analítica, relacionada a procedimentos de coleta, preparo da amostra ou a fatores intrínsecos do paciente; e ii) a fase analítica, relacionada aos métodos e procedimentos utilizados pelos laboratórios [22].

Na fase pré-analítica, deve ser levado em considação que as lipoproteínas podem sofrer alterações ao longo do tempo e devem ser caracterizadas como variação biológica intraindividual, expressa pelo Coeficiente de Variação (para CT, HDL-c e LDL-c, é cerca de 10% e, para TG, cerca de 25%). No preparo do paciente para a realização das dosagens do perfil lipídico, recomenda-se manter o estado metabólico estável e a dieta habitual, o peso deve ser mantido por pelo menos duas semanas antes da realização do exame e a ingesta de álcool deve ser evitada nas 72 horas que antecederem a coleta do sangue. Entretanto, não é requerida a prática de jejum para quantificação de CT, HDL-c, Apo-AI e Apo-B, pois o estado pós-prandial não interfere na concentração destas partículas [22].

Já na fase analítica, muitos métodos podem ser empregados, a saber: i) ultracentrifugação, embora seja um bom método de referência para a separação de diferentes lipoproteínas, não é adequado à rotina laboratorial, por ser muito oneroso; 2) espectroscopia por ressonância magnética e a espectrometria de massas com a técnica de MALDI-TOF (do inglês *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization – Time of Flight*), assim como a ultracentrifugação, são métodos onerosos e restritos à pesquisa; 3) eletroforeses de baixa e alta resolução, o primeiro tipo praticamente não é mais realizado

nos laboratórios clínicos, devido a baixa precisão das lipoproteínas, e o segundo tipo apresenta custo elevado e pouca difusão na prática clínica; 4) métodos enzimáticos colorimétricos são os mais indicados por apresentar boa sensibilidade e especificidade das lipoproteínas, simplicidade operacional, baixo custo e possibilidade de automação em laboratórios clínicos. Outros métodos também são relatados, como turbidimetria, nefelometria, punção capilar (POCT, do inglês *Point-of-Care Testing*) e Teste Laboratorial Remoto, além da utilização do não-HDL-c como parâmentro para avaliação dos pacientes dislipidêmicos, principalmente naqueles com concentrações de TG superiores a 400 mg/dL. Esse índice pode ser obtido pela diferença dos valores de HDL-c e CT (não-HDL-c = CT - HDL-c) [22].

3.5 Tratamento das Dislipidemias

Para o tratamento não-medicamentoso das dislipidemias é de fundamental importância à mudança no estilo de vida inadequado do paciente [20]. Pesquisas recentes têm evidenciado que inúmeros compostos naturais estão associados a redução do risco de uma série de doenças metabólicas. Musolino et al. [37] reportaram que os polifenóis presentes bergamota (*Citrus bergamia*) foram capazes de reduzir o LDL-c e aumentar o HDL-c, melhorando ainda a resistência à insulina, diminuição do balonismo hepatocelular, inflamação e fibrose em um modelo animal. Zhang et al. [38], por sua vez, relatam que a suplementação de antocianinas naturais purificadas de mirtilo (*Vaccinium myrtillus*) e groselha preta (*Ribes nigrum*) por 12 semanas melhorou positivamente a capacidade antioxidante e anti-inflamatória de forma dose-resposta em indivíduos com dislipidemia.

Esses resultados incentivam à adoção de alimentação saudável e, de acordo com Falaudi et al. [22], as recomendações dietéticas (valor calórico total) para o tratamento das dislipidemias em pacientes com LDL-c dentro da meta e sem comorbidades devem ser: carboidratos (50-60%), gorduras (25-35%), fibras (25g, sendo 6g de fibra solúvel), proteínas (15%), açúcares de adição (<10%), ácidos graxos saturados (<10%) e ácidos graxos tipo trans (excluir da dieta).

Para que a terapia medicamentosa das dislipidemias seja iniciada é preciso levar em consideração o risco cardiovascular do paciente e o tipo de dislipidemia, de modo a ajustar as opções terapêuticas à cada caso. Para melhor manejo das dislipidemias e orientar os profissionais sobre a consistência das terapêuticas, a Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose [22] recomenda alguns parâmteros que consideram o Grau de Recomendação e os Níveis de Evidência para cada intervenção, e assim segue representado no Quadro 2:

Quadro 2 – Parâmetros a ser considerados na recomendação terapêutica para manejo das dislipidemias

Parâmetro	Escala	Consenso
Grau de Recomendação	I	Existe consenso e evidência em favor da indicação
	IIa	Existe divergência, mas a maioria aprova
	IIb	Existe divergência e divisão de opiniões
	III	Não se recomenda
Nível de Evidência	A	Múltiplos ensaios clínicos controlados, aleatorizados
	B	Um único estudo clínico controlado e aleatorizado, estudos clínicos não aleatorizados ou estudos observacionais bem desenhados
	C	Consenso de especialistas

Fonte: Adaptado de Faludi et al. (2017).

Comumente, o tratamento de pacientes dislipidêmicos com medicamentos é formulado em função das taxas séricas de CT ou das taxas de TG. Atualmente, uma série de medicamentos são indicados para este fim, sendo os medicamentos mais recorrentes que atuam função das taxas séricas de CT: estatinas, ezetimiba e resinas ou sequestradores dos ácidos biliares. Já os medicamentos comumente indicados para atuação nos TG são fibratos, ácido nicotínico (niacina) e ácidos graxos ômega 3 [22].

As estatinas são agentes hipolipemiantes que exercem efeito farmacológico através da inibição da enzima hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase, enzima fundamental na biossíntese do colesterol, levando a uma redução na síntese de mevalonato com consequente transtorno em outras vias que participam do transporte mitocondrial de elétrons. Essa inibição resulta na expressão elevada de receptores de LDL nas membranas das células hepáticas com aumento na eliminação de LDL-c circulante do sangue [39]. A intensidade da terapia com estatina é determinada pela redução dos níveis de LDL-c, onde uma redução nos níveis de LDL-c > 50% é classificada como terapia de alta intensidade (empregando 40-80 mg de atorvastatina e 20-40 mg de rosuvastatina diariamente), enquanto as reduções entre 30-50% são classificadas como terapia de intensidade moderada e baixa, respectivamente [40]. Com base nestas evidências, o uso de estatina está indicado em terapias de prevenção como primeira opção com Grau de Recomendação I e Nível de Evidência A. Entretanto, alguns efeitos colaterais podem surgir em semanas ou anos após o início do tratamento, como o desenvolvimento de sintomas musculares, embora os mecanismos ainda não sejam completamente elucidados [41].

A ezetimiba, por sua vez, constitui opção terapêutica em pacientes que apresentam intolerância a estatinas cujo mecanismo de ação está associado à inibição seletiva do colesterol intestinal e da absorção de fitosterol por intereação com uma

proteína de transporte específica na parede do intestino delgado, a proteína Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1). A dose recomendada de ezetimiba é de 10 mg/dia, podendo ser administrada de manhã ou à noite, com ou sem alimentação, não sendo indicada em crianças menores de 10 anos de idade. Embora não interfira na absorção de nutrientes e vitaminas lipossolúveis, efeitos colaterais têm sido relacionados com o trânsito intestinal e sua có-administração com ciclosporina ou em casos de dislipidemia com doença hepática aguda não é completamente recomendada [42]. Assim, o tratamento com ezetimiba recebe Grau de Recomendação IIa e Nível de Evidência C [22].

As resinas são polímeros que ligam os ácidos biliares carregados negativamente e sais biliares no intestino delgado, reduzindo a absorção enteral de colesterol [20]. Como resultado, ocorre depleção do colesterol celular hepático, estimulando a síntese de LDL do sangue e diminuição de colesterol endógeno. Como consequência desse estímulo à síntese, pode ocorrer aumento da produção dos TG plasmáticos [43]. Atualmente, existem registros do desenvolvimento de três resinas: colestiramina, colestipol e colesevelam. No entanto, no Brasil, somente a colestiramina está disponível, cuja posologia inicial é de 4 g/dia, podendo-se atingir, no máximo, 24 g/dia [22]. Embora a colestiramina aumente a produção de ácidos graxos de cadeia curta cecal e de imunoglobulina A [43], posologias superiores a 16 g/dia são dificilmente toleradas por ser capazes de interferir na motilidade intestinal ao estimular cenários de obstipação, plenitude gástrica e exacerbação de hemorroidas preexistentes. Uma possibilidade terapêutica é seu uso associado à estatinas, recomendado quando a meta de LDL-c não é obtida, obtendo Grau de Recomendação IIa e Nível de Evidência C. Entretanto, quando administrado em mulheres no período reprodutivo sem método anticoncepcional efetivo, e durante os períodos de gestação e amamentação, o Nível de Evidência muda para a categoria A [22].

Os fibratos são ésteres de ácidos graxos de cadeia ramificada que atuam diretamente na redução dos níveis plasmáticos de TG em 30–50% e no aumento dos níveis de HDL em 5–6%. Alguns fibratos, como o clofibrato e o fenofibrato, são capazes de ativar seletivamente o isotipo alfa dos receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPARs, do inglês *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*), modulando a expressão de vários genes envolvidos no metabolismo das lipoproteínas [44]. Os fibratos são a terapia de primeira linha para a hipertrigliceridemia grave (TG > 6 mmol/L) e são eficazes em todos os pacientes com qualquer atividade residual da LPL. Embora existam registros que apontem um aumento nas taxas de pancreatite e surgimento de miopatias após tratamento com fibratos, sua eficácia na redução do risco relativo de eventos cardiovasculares em 10% e eventos coronários em 13% confirma sua utilização como opção terapêutica [22,45]. Quando empregados no controle dos níveis elevados de TG (> 500 mg/dL) recebem Grau de Recomendação I e Nível de Evidência A, e quando

utilizados no tratamento da dislipidemia mista com predomínio de hipertrigliceridemia, recebem Grau de Recomendação IIa e Nível de Evidência B [22].

O ácido nicotínico (niacina, vitamina B3) também é uma opção terapêutica para manejo das dislipidemias por ser capaz de reduzir a ação da lipase tecidual nos adipócitos (reduz os níveis de LDL-c em até 25% e de TG em até 50%), sendo também o medicamento mais eficaz atualmente disponível para aumentar os níveis de HDL-c em até 35% [46]. Adicionalmente, a niacina também é capaz de diminuir a atividade da diacil-glicerol-acil-transferase hepática (DGAT) envolvida na montagem de VLDL. Mais recentemente, foi sugerido que sua principal ação é reduzir a quantidade de apolipoproteína C (Apo-C), diminuindo a atividade do coativador 1-beta do receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PPARGC-1β), um regulador primário da gliconeogênese hepática [45]. Embora a terapia com niacina promova rubor cutâneo, dor de cabeça, prurido e sintomas gastrointestinais [46], recomenda-se dose inicial de 500 mg/dia com aumento gradual – em geral para 750 mg e, depois, para 1000 mg, com intervalos de 4 semanas a cada titulação de dose. Ainda não há evidências de benefício do tratamento com niacina em indivíduos com LDL-c controlado (Grau de Recomendação: III; Nível de Evidência: A) e sua có-administração com estatinas ou ezetimiba para meta de LDL-c < 70 mg/dL não adicionou benefício algum à terapêutica [22].

Dietas com baixo teor de gordura e rica em ácidos graxos monoinsaturados, em especial os ácidos graxos da série ômega-3, são recomendadas para diminuir os níveis elevados de TG. O ômega-3 integra um grupo heterogêneo de ácidos graxos com uma ligação dupla entre o terceiro e o quarto átomos de carbono da extremidade metil [47]. Estudos apontam que a administração diária de doses altas de ômega-3 (> 1,5–2 g de ácido etil eicosapentaenóico suplementado com 1,2–1,5 g de ácido docosa-hexaenóico) têm um efeito de redução dos TG (25–30%) enquanto em baixas doses (1 g/dia) não apresentaram a mesma eficácia. Em paralelo, doses consideravelmente mais altas (4 g/dia) de ácido etil eicosapentaenóico reduziram a incidência de eventos cardiovasculares em 32% e os níveis de TG foram reduzidos em até 50% [48,49]. Ainda não está claro por qual mecanismo esse efeito positivo foi provocado, mas a administração de ômega 3 reduziu mortalidade e desfechos coronários em estudos de prevenção secundária, recendo Grau de Recomendação IIa e Nível de Evidência A [22].

Adicionalmente, Faludi et al. [22] recomendam outras intervenções terapêuticas para o manejo das dislipidemias, a saber: Inibidores da proteína de transferência de ésteres de colesterol; Inibidores da PCSK-9, uma enzima que atua modulando a densidade de LDLR; Inibidor da proteína de transferência de TG microssomal; Inibidores da síntese de apolipoproteína B (antissenso anti-ApoB), indicado para portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica, mas ainda não aprovado no Brasil; Inibidores da síntese de apolipoproteína C-III (antissenso anti-ApoC-III), um importante modulador

das concentrações de TG plasmáticas; Lipase ácida lisossômica recombinante humana, a partir do emprego da Terapêutica de Reposição Enzimática na tentativa de normalizar os níveis fisiológicos de lipase ácida lisossomal e evitar o acúmulo de ésteres de colesterol e TG.

Independente da opção terapêutica, sua escolha e emprego deve ser feita por uma equipe de profissionais capacitada e multifacetada, aqui evidenciando a importância da atuação do profissional farmacêutico junto aos pacientes dislipidêmicos. A resolução do Conselho Federal de Farmácia, nº 585 de 29 de agosto de 2013 [50], que regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências, preconiza que os diferentes tipos de atividades de farmácia clínica, acompanhamento ao paciente, monitoramento do tratamento e revisão da farmacoterapia são atividades desenvolvidas pelo farmacêutico clínico. O farmacêutico é, pois, o profissional responsável por verificar a eficácia ou o fracasso terapêutico dos medicamentos prescritos, visando sempre garantir a forma adequada de administração [51]. Para tal, o farmacêutico é habilitado para esclarecer dúvidas sobre indicações, farmacocinética, farmacodinâmica, interações, toxicidade e reações adversas, com vistas sempre ao sucesso na terapia [52]. Para o acompanhamento e monitoramento de pacientes dislipidêmicos, é esperado que com o tratamento terapêutico realizado por uma equipe multiprofissional, onde o profissional farmacêutico colaborará com atenção farmacêutica e demais atividades que lhe é cabido, ocorra o manejo significativo das dislipidemias com consequente retardo de sua progressão.

4. Conclusão

O equilíbrio fisiológico dos níveis de lipídeos no organismo humano é a chave central para frear o surgimento das dislipidemias. Embora seja consenso que sua prevalência varie geograficamente, sua origem é multifacetada, associando-se à adoção de dietas com alto valor calórico e baixa eficiência metabólica, e inatividade física. A alteração da distribuição da gordura corporal constitui um importante marcador morfológico para dislipidemias, cujo diagnóstico é orientado em duas fases: a fase pré-analítica, relacionada a procedimentos de coleta, preparo da amostra ou a fatores intrínsecos do paciente; e a fase analítica, relacionada aos métodos e procedimentos utilizados pelos laboratórios. Das opções terapêuticas, tem-se os tratamentos não-medicamentosos, diretamente relacionados à mudança no estilo de vida do paciente. Já as opções terapêuticas medicamentosas, contemplam medicamentos que atuam nas taxas séricas de colesterol (estatinas, ezetimiba e resinas ou sequestradores dos ácidos biliares) e nos triglicerídeos (fibratos, niacina e ômega 3). Acreditamos que esta pesquisa foi eficaz ao problematizar as dislipidemias e seus fatores associados, visando ofertar um

entendimento e manejo mais sólidos da redução da morbidade causada por essa patologia com vistas à melhoria na qualidade de vida da população mundial. Recomenda-se intervenções terapêuticas lideradas por uma equipe multiprofissional, onde o profissional farmacêutico, em especial, colaborará com atenção farmacêutica e demais atividades que lhe é cabido, almejando sempre o retardo ou não incidência dos cenários de dislipidemia.

Referências

1. Aradine E, Hou Y, Cronin CA, Chaturvedi S. Current status of dyslipidemia treatment for stroke prevention. Curr Neurol Neurosci Rep. 2020; 20(8):1-8.

2. Lin PH, Duann P. Dyslipidemia in kidney disorders: perspectives on mitochondria homeostasis and therapeutic opportunities. Front Physiol. 2020; 11:1-14.

3. Aminuddin A, Lazim M, Hamid AA, Hui CK, Yunus MHM, Kumar J et al. The association between inflammation and pulse wave velocity in dyslipidemia: an evidence-based review. Mediators Inflamm. 2020; 2020:1-11.

4. Lazarte J, Hegele RA. Dyslipidemia management in adults with diabetes. Can J Diabetes. 2020; 44(1):53-60.

5. Russo G, Piscitelli P, Giandalia A, Viazzi F, Pontremoli R, Fioretto P et al. Atherogenic dyslipidemia and diabetic nephropathy. J. Nephrol. 2020; 33(5):1001-1008.

6. Vergès B. Dyslipidemia in Type 1 Diabetes: AMaskedDanger. Trends Endrocrinol. Metab. 2020; 31(6):422-434.

7. Oliosa PR, Mill JG, Valerio ECN. Caracterização das dislipidemias na população adulta de Vitória/ES. Rev Bras de Pesq Saúde. 2018; 20(4):55-62.

8. Mangili L. Alta prevalência de dislipidemias em crianças e adolescentes: oportunidade para prevenção. Arq. Bras. Cardiol. 2020; 114(1):57-58.

9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro, Brasil; 2010.

10. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N. Engl. J. Med. 2004; 350(23):2362-2374.

11. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. N. Engl. J. Med. 1992; 327(19):1350-1355.

12. World Health Organization (WHO). Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, Switzerland; 2009.

13. Hariyanto TI, Kurniawan A. Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. Diabetes Metab Syndr. 2020; 14(5):1463-1465.
14. Ercole FF, Melo LS, Alcoforado CLGC. Integrative review versus systematic review. Rev Min Enferm. 2014; 18(1):9-12.
15. Pinheiro DM, Porto KRA, Menezes MES, editors. A Química dos Alimentos: carboidratos, lipídeos, proteínas, vitaminas e minerais. Maceió: EDUFAL; 2005.
16. Beraldo RA, Santos APD, Guimarães MP, Vassimon HS, Paula FJAD, Machado DRL et al. Redistribuição de gordura corporal e alterações no metabolismo de lipídeos e glicose em pessoas vivendo com HIV/AIDS. Rev Bras Epidemiol. 2017; 20:526-536.
17. Sánchez P, Zanabria M, Latorre S, Calvache J, Coy A, Rojas W. Disruptores endocrinos y su camino hacia el desequilibrio metabólico. Rev. Colomb. de Endoc. Diab. Metabol. 2020; 7(1):38-42.
18. Manhelz AC, Bachion MM, Pereira AL. Utilização de ácidos graxos essenciais no tratamento de feridas. Rev Bras Enferm. 2008; 61(5):620-629.
19. Schiavo M, Lunardelli A, Oliveira JR. Influência da dieta na concentração sérica de triglicerídeos. J Bras Patol Med Lab. 2003; 39(4):283-288.
20. Xavier HT, Izar MC, Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose. Soc Bras Card. 2013; 101(4):1-20.
21. Nelson DL, Cox MM, editors. Princípios de bioquímica de Lehninger. Porto Alegre: Artmed; 2019.
22. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. Arq. Bras. Cardiol. 2017; 109(2):1-76.
23. Motta VT. Lipídios, lipoproteínas e apoproteínas. In: Motta VT editor. Bioquímica Clínica: Princípios e Interpretações. São Paulo: Medbook; 2011. p. 121-142.
24. Lottenberg AMP. Importância da gordura alimentar na prevenção e no controle de distúrbios metabólicos e na doença cardiovascular. Arq Bras Endocrinol Metab, 2009; 53(5):595-607.
25. Santos JED, Guimarães AC, Diament J. Consenso Brasileiro sobre dislipidemias: detecção, avaliação e tratamento. Arq Bras Endocrinol Metab. 1999; 43(4):287-305.
26. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: summary report. Pediatrics. 2011; 128:21-256.
27. National Cholesterol Education Program (NCEP). Highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Pediatrics. 1992; 89(3):495-501.

28. Back Giuliano I, Caramelli B, Pellanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FH. I guidelines of prevention of atherosclerosis in childhood and adolescence. Arq. Bras. Cardiol. 2005; 85:4-36.
29. Santos RD, Gagliardi ACM., Xavier HZ, Casella Filho A, Araújo DB., Cesena FY et al. I Diretriz brasileira de hipercolesterolemia familiar. Arq Bras Cardiol. 2012; 99(2):1-28.
30. Hedayatnia M, Asadi Z, Zare-Feyzabadi R, Yaghooti-Khorasani M, Ghazizadeh H, Ghaffarian-Zirak R et al. Dyslipidemia and cardiovascular disease risk among the MASHAD study population. Lipids Health Dis. 2020; 19(1):1-11.
31. Cambri LT, Souza M, Mannrich G, Cruz RO, Gevaerd MS. Lipidic profile, dyslipidemia and physical exercises. Braz J Kinanth Hum Perf. 2006; 8(3):100-106.
32. Furgione A, Sánchez D, Scott G, Luti Y, Arraiz N, Bermúdez V et al. Dislipidemias primarias como factor de riesgo para la enfermedad coronaria. Rev. Latinoam. de Hipertens. 2009; 4(1): 18-25.
33. Hudson SE, Feigenbaum MS, Patil N, Ding E, Ewing A, Trilk JL. Screening and socioeconomic associations of dyslipidemia in young adults. BMC Public Health. 2020; 20(1):1-9.
34. Pozzan R, Pozzan R, Magalhães MEC, Brandão AA, Brandão AP. Dislipidemia, síndrome metabólica e risco cardiovascular. Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro. 2004; 17(2):97-104.
35. Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT, Magnoni CD, Cassani R, Lottenberg AMP et al. I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. Arq. Bras. Cardiol. 2013; 100(1):1-40.
36. Seo JH, Kim HJ, Lee JY. Nomogram construction to predict dyslipidemia based on a logistic regression analysis. J. Appl. Stat. 2020; 47(5):914-926.
37. Musolino V, Gliozzi M, Scarano F, Bosco F, Scicchitano M, Nucera S et al. Bergamot polyphenols improve dyslipidemia and pathophysiological features in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease. Sci. Rep. 2020; 10(1):1-14.
38. Zhang H, Xu Z, Zhao H, Wang X, Pang J, Li Q et al. Anthocyanin supplementation improves anti-oxidative and anti-inflammatory capacity in a dose–response manner in subjects with dyslipidemia. Redox Biol. 2020; 32:1-11.
39. Sirtori CR. The pharmacology of statins. Pharmacol Res. 2014; 88:3-11.
40. Adhyaru BB, Jacobson TA. Safety and efficacy of statin therapy. Nat Rev Cardiol. 2018;15(12):757-769.
41. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin toxicity. Circ Res. 2019; 124(2):328-350.
42. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas A, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe. Clin. Pharmacokinet. 2005; 44(5):467-494.

43. Nishida S, Horinouchi A, Higashimura Y, Akahori R, Matsumoto K. Cholestyramine, a bile acid sequestrant, increases cecal short chain fatty acids and intestinal immunoglobulin A in mice. Biol Pharm Bull. 2020; 43(3):565-568.
44. Giampietro L, Ammazzalorso A, Amoroso R, De Filippis B. Development of fibrates as important scaffolds in medicinal chemistry. ChemMedChem. 2019; 14(11):1051-1066.
45. Chaudhry R, Viljoen A, Wierzbicki AS. Pharmacological treatment options for severe hypertriglyceridemia and familial chylomicronemia syndrome. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018; 11(6):589-598.
46. Schandelmaier S, Briel M, Saccilotto R, Olu KK, Arpagaus A, Hemkens LG et al. Niacin for primary and secondary prevention of cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 6(6):1-100.
47. Cholewski M, Tomczykowa M, Tomczyk M. A Comprehensive review of chemistry, sources and bioavailability of omega-3 fatty acids. Nutrients. 2018; 10(11):1-33.
48. Parhofer KG, Laufs U. The diagnosis and treatment of hypertriglyceridemia. Dtsch Arztebl Int. 2019; 116(49):825-832.
49. Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Gaduputi V. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: updated review of current treatment and preventive strategies. Clin J Gastroenterol. 2018; 11(6):441-448.
50. Resolução Nº 585 do Conselho Federal de Farmácia, de 29 de Agosto de 2013 (BR). Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Diário Oficial da União. 29 ago 2013.
51. Andrade LM, Coelho JLG, Rangel FEP, Saraiva EMS, Borges KDM, Santana WJ. Importância do farmacêutico na avaliação dos riscos e benefícios da prescrição *off label*. ID on line Revista Muldisciplinar e de Psicologia 2020; 14(52):180-184.
52. Da Costa IR, Silva Pinto RM, Cristo PS, Oliveira LB. A importância do farmacêutico na CCIH. Braz. Ap. Sci. Rev.. 2020; 4(6):3720-3729.