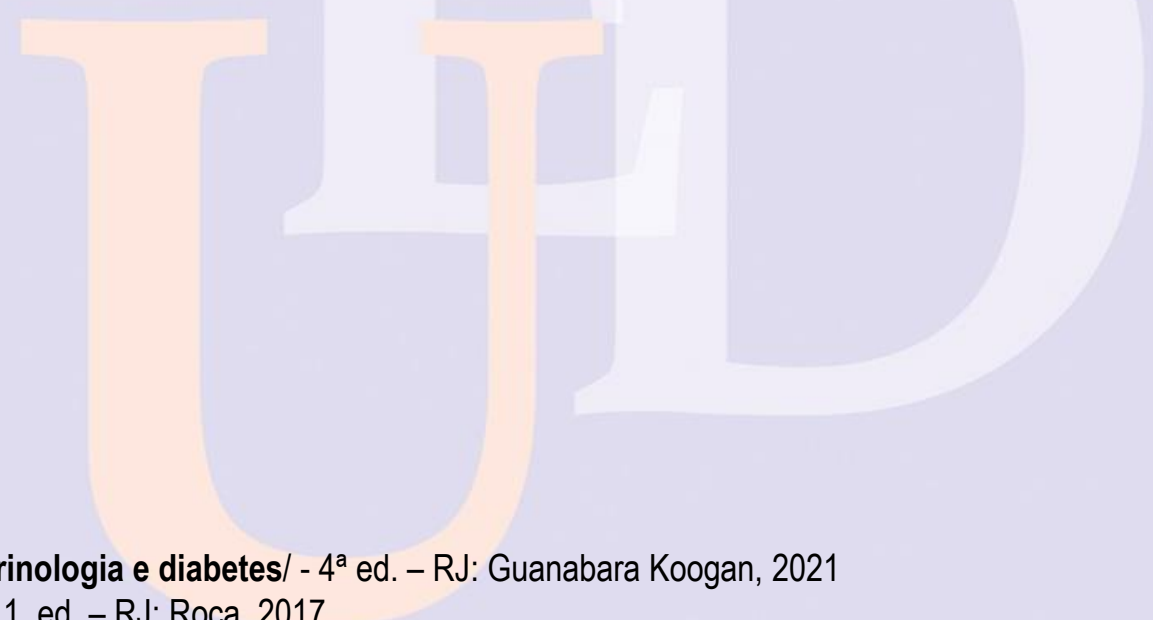


Dislipidemia

E1: Regina Célia A. R. Ivo da Mata
Prof.: Dr. Francisco Bandeira

Introdução

- São alterações no metabolismo lipídico que podem levar ao acúmulo e/ou deficiência nos níveis séricos de diversas lipoproteínas, culminando em complicações cardiovasculares, principalmente doenças coronariana e cerebrovascular.
- Fatores de risco:
 - ✓ Tabagismo,
 - ✓ DM,
 - ✓ Sedentarismo,
 - ✓ HAS,
 - ✓ Obesidade.



Introdução

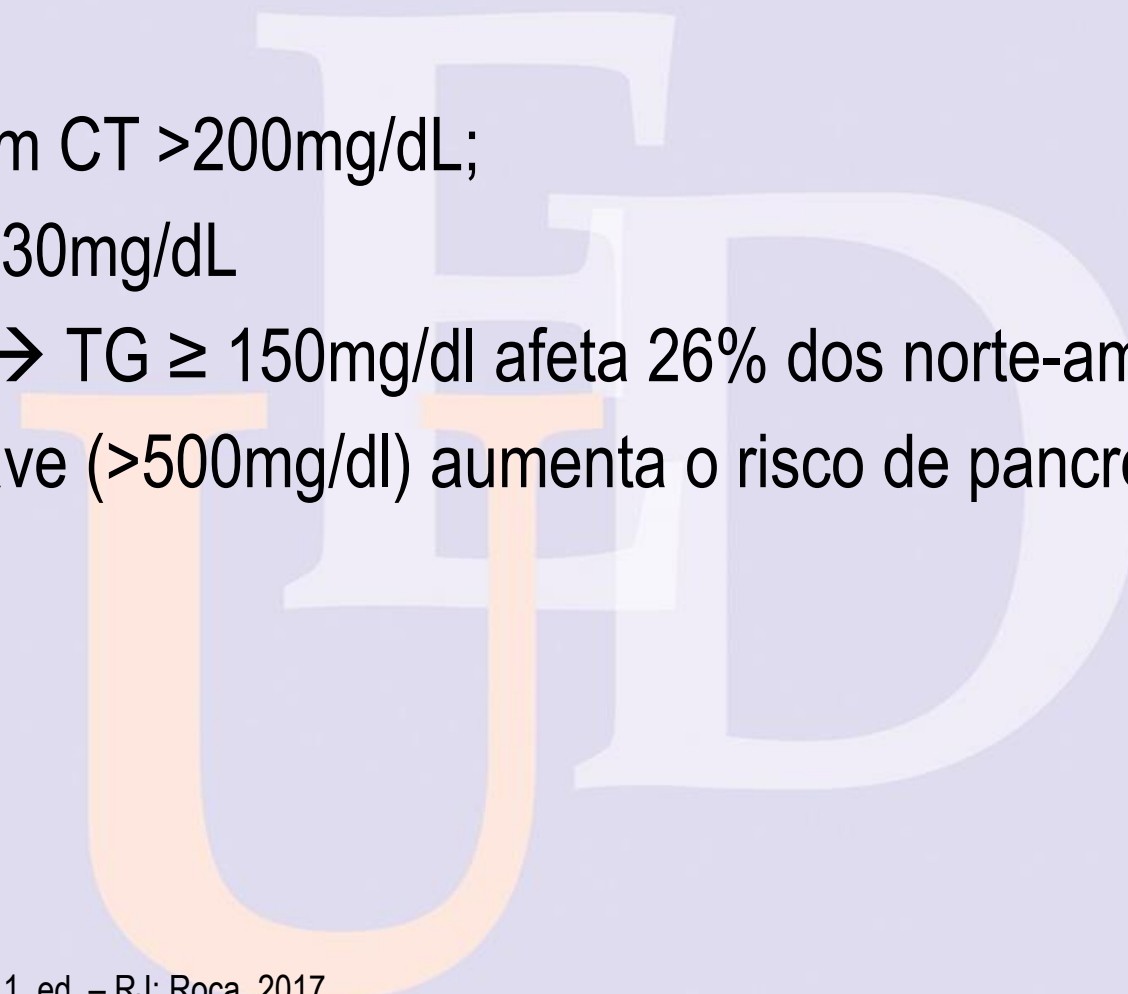
- De acordo com a sua etiologia, as dislipidemias podem ser classificadas como:
 - ✓ Primárias: quando decorrentes de alterações genéticas;
 - ✓ Secundárias
 - quando desencadeadas por outras doenças
 - Obesidade
 - resistência à insulina
 - alterações hormonais
 - fatores ambientais
 - alimentação, principalmente.
 - intervenções medicamentosas.

Tabela 1. Principais dislipidemias primárias

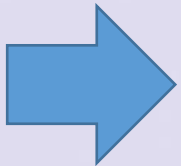
Patologias		Alteração genética	Modo de herança	Manifestações clinicolaboratoriais
Relacionadas ao LDL-c	Hipercolesterolemia familiar	Apo B100/ Receptor LDL-c	AD	Xantomas tendinosos/xantelasma Arco corneano
	Hiperlipidemia familiar combinada	LLP	AD	DAC precoce
	Apo b100 defeituosa	Apo B100	AD	Xantomas tendinosos
Relacionadas aos TG	Hipertrigliceridemia familiar	LLP	AD	Xantomas eruptivos/TG>500mg/dl
	Hiperquilomicronemia familiar	LLP Apo CII	AR	Hepatoesplenomegalia Lipemia retinal TG entre 1500 e 5000mg/dl
	Disbetalipoproteinemia	Apo E	AR	Xantomas tuberosos/ palmares DAC
Relacionadas ao HDL-c	Hipoalfalipoproteinemia familiar	ABCA 1	AD	DAC precoce
Deficiência de LCAT		LCAT	AR	Opacificação corneana DAC precoce/anemia

Introdução

- Nos EUA
 - ✓ 38% dos adultos têm CT >200mg/dL;
 - ✓ 29% têm LDL-c \geq 130mg/dL
- A hipertrigliceridemia \rightarrow TG \geq 150mg/dl afeta 26% dos norte-americanos
- Hipertrigliceridemia grave (>500mg/dl) aumenta o risco de pancreatite aguda.



Lipídios

- Os lipídios são substâncias orgânicas caracterizadas pela insolubilidade no meio aquoso.  São representados, principalmente, pelos ácidos graxos livres (AGL), triglicerídeos, fosfolipídeos, colesterol livre e colesterol esterificado.
- Funções vitais no organismo:
 - ✓ Ofertar energia para as células;
 - ✓ Fornecer material para a síntese de hormônios esteróides, vitaminas lipossolúveis e componentes da bile e das membranas celulares;
 - ✓ Atuar como sinalizadores em vias metabólicas e reações bioquímicas intracelulares (na forma de prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos).

Lipoproteínas

- São compostos mistos de lipídios e proteínas, denominados apolipoproteínas (Apo).
- Formam estruturas que têm:
 - ✓ uma porção hidrofóbica central → muitos triglicerídeos e colesterol esterificado
 - ✓ uma porção hidrofílica periférica → fosfolipídios e apolipoproteínas.
- Principal função → transportar os lipídios na circulação sanguínea para fornecê-los às células da periferia.

Lipoproteínas

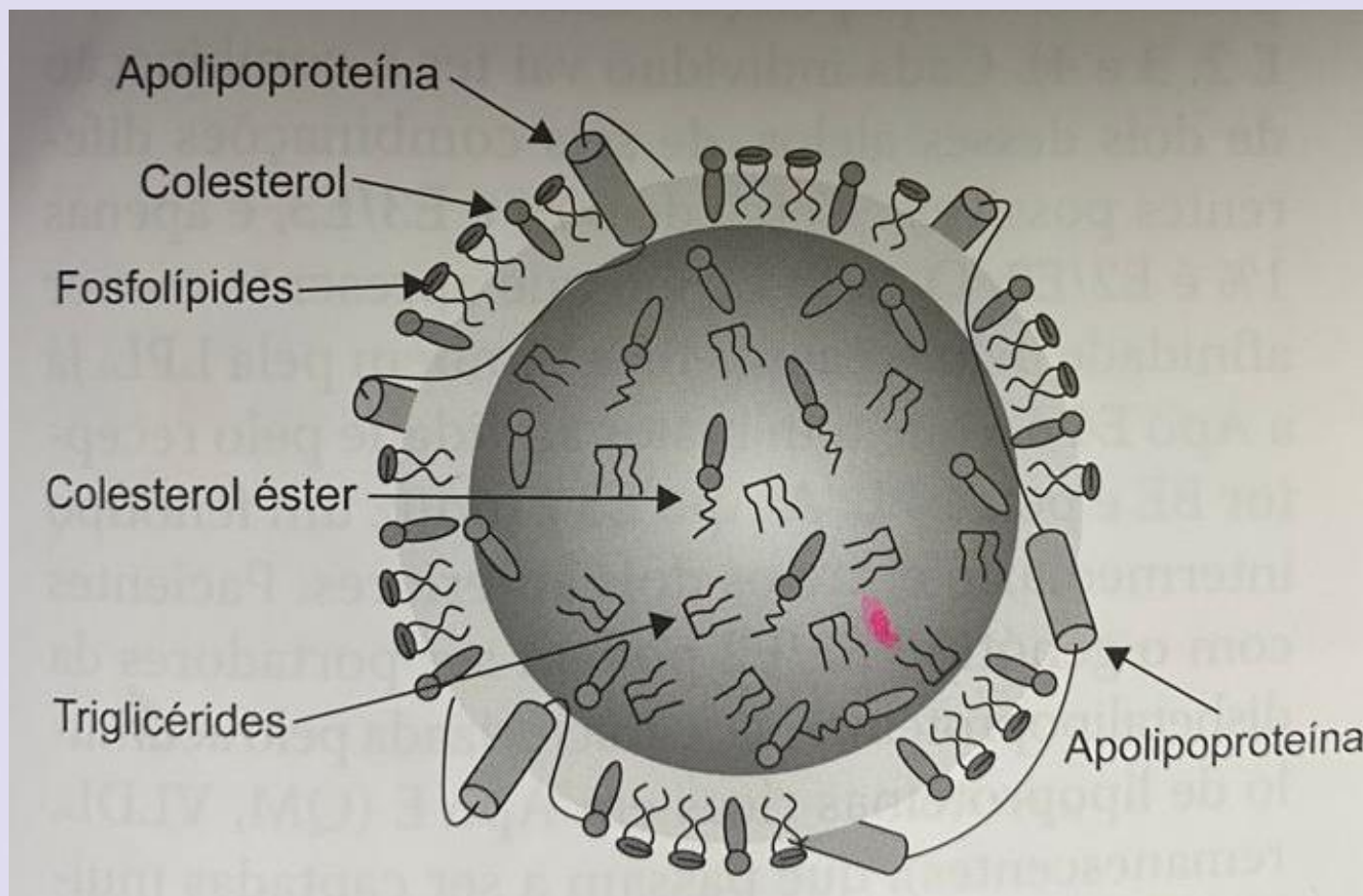


Figura 1. Estrutura das Lipoproteínas

Lipoproteínas

- Existem cinco grandes tipos de lipoproteínas em nosso organismo.
- São classificadas de acordo com o tipo de Apo que as formam, com a proporção de triglicerídios, de colesterol e de proteínas na sua constituição, conforme seu tamanho e sua densidade → quanto maior a quantidade de gordura, maior o tamanho e menor a densidade da lipoproteína.
- São elas:
 - ✓ Quilomícrons (QM);
 - ✓ Lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL);
 - ✓ Lipoproteína de densidade intermediária (IDL);
 - ✓ LDL;
 - ✓ HDL.

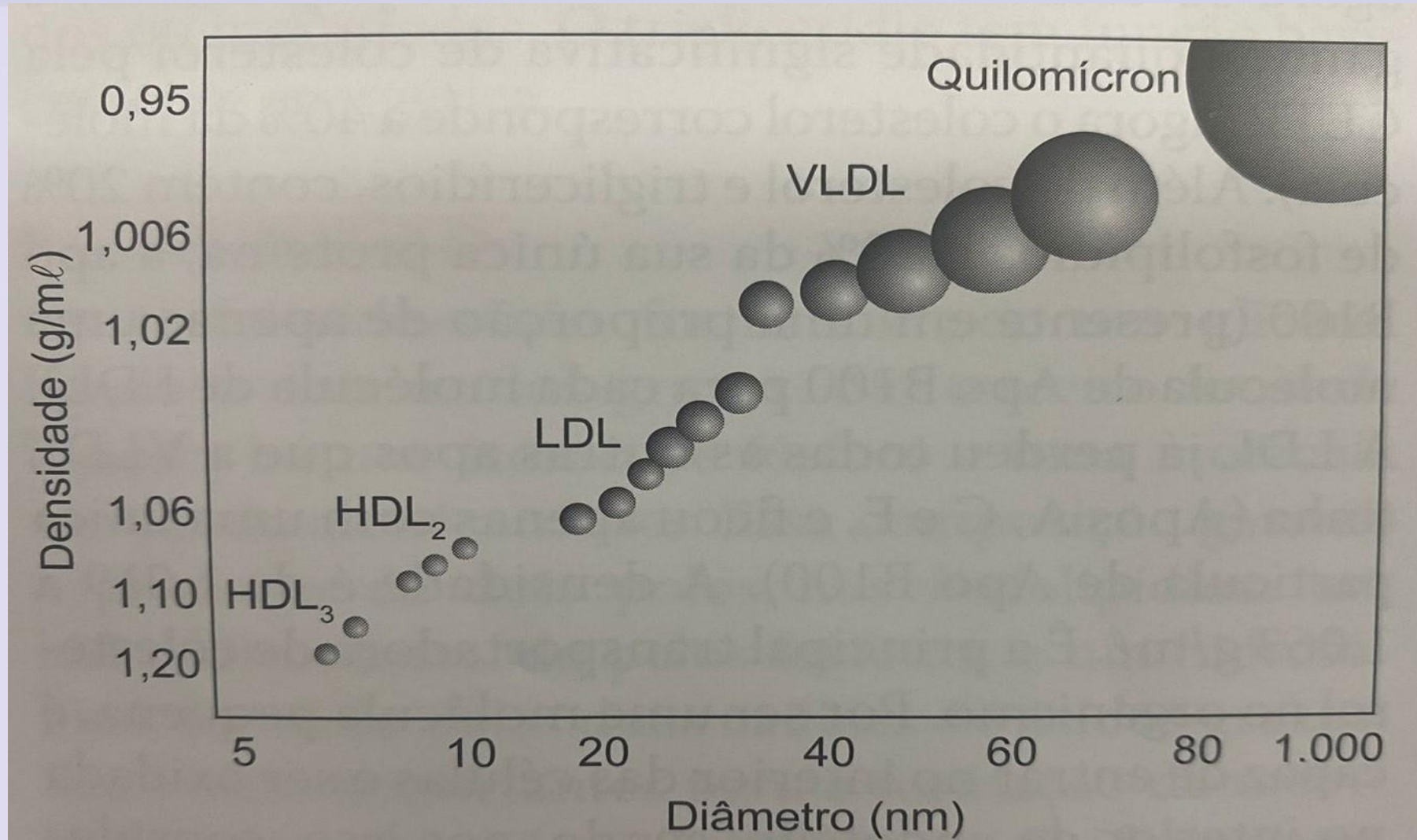


Figura 2. Tamanho e densidade das lipoproteínas

Apolipoproteínas

- Apo A: Principais constituintes de HDL-c (principalmente a Apo A1).
 - Removem o colesterol das outras células e das outras lipoproteínas para levar ao fígado.
 - Ações anti-inflamatória, antioxidante e antitrombótica, aumentam a sensibilidade à insulina, a secreção pancreática de insulina, a oxidação de ácidos graxos e a produção de óxido nítrico pelo endotélio (ação vasodilatadora).
- ✓ A Apo 1 ativa a LCAT e a remoção de colesterol celular.
- ✓ A Apo 2 inibe a ligação da Apo E aos receptores e a remoção celular de colesterol.

Apolipoproteínas

- Apo B: São as Apos estruturais mais importantes.
 - A maior parte (95%) das Apo B no organismo são Apo B100, uma proteína muito grande, que participa da formação dos VLDL, IDL e LDL.
 - Apo B48 formam os QM.

- Apo C: servem para modular a atividade da LPL.
 - Apo C2 ativa LPL. → Insulina ativa a Apo C2.
 - Apo C3 inibe LPL. → Insulina inibe a Apo C3.



Apolipoproteínas

- Apo E: Aumenta a afinidade da Apo B ao receptor BE, facilitando a remoção de colesterol pelo fígado e pelas células periféricas.
- Apo (a): Liga-se de forma covalente a Apo B da LDL, formando a lipoproteína (a), que é extremamente aterogênica e pró-inflamatória.

Via Exógena

- Começa a partir do momento em que os lipídios da dieta, em forma de EC e TG, são digeridos a ácidos graxos e absorvidos pela mucosa intestinal.

Nesta etapa, participa um receptor especial, o NP1C1-L1, que permite a absorção de colesterol na borda em escova e tem sido alvo de terapia (ezetimiba).

- Após o processo de reesterificação nos enterócitos, os EC e predominantemente os TG se unem em QM e chegam ao sistema linfático até o ducto torácico e, por fim, entram na corrente sanguínea, através da veia subclávia.

Via Exógena

- Na corrente sanguínea, os QM recebem do HDL-c, as Apo CII, CIII e E, que serão importantes posteriormente em sua metabolização → São transportados até os capilares sanguíneos, onde sofrem ação da lipase lipoproteica (presente no endotélio capilar) e de seu cofator Apo CII (já presente na superfície do QM), liberando conteúdo lipídico (TG), sobretudo para os tecidos muscular e adiposo.
- Os remanescentes de QM, resultantes da atuação da lipase lipoproteica, são então transportados ao fígado e removidos da corrente sanguínea.

Via Endógena

- Nessa via, o fígado produz VLDL-c, e tem em sua superfície a Apo B100.
- Na circulação, recebe da HDL as Apo CII, CIII e E, ficando apta a ser hidrolisada pela lipase lipoproteica endotelial, liberando TG que será captado pela HDL-c no transporte reverso em troca de EC.
- À medida que a VLDL-c libera TG, seu tamanho diminui e sua densidade aumenta, e ela se transforma em IDL-c → depois em LDL-c e, por fim → chega ao estágio final com conteúdo máximo de colesterol.
- A LDL-c retorna ao tecido hepático, fechando o ciclo, ou é transportada aos tecidos extra-hepáticos, após endocitose, sofre ação de enzimas lisossômicas.

Via Endógena

- Com melhor elucidação do processo de internalização da LDL-c nos hepatócitos, percebeu-se a participação da enzima PCSK9.
 - Essa protease é expressa predominantemente por:
 - ✓ fígado
 - ✓ intestino e;
 - ✓ rins.
- Essa descoberta proporcionou um novo foco no tratamento das dislipidemias, com os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexin tipo 9 (iPCSK9).
- A HDL-c atua realizando o transporte reverso do colesterol, trazendo EC dos tecidos periféricos para metabolização pelo fígado, impedindo a deposição excessiva do colesterol nos tecidos extra-hepáticos.

Classificação de Fredrickson

- 1967 → Fredrickson et al., formularam uma classificação para as dislipidemias que foi aceita internacionalmente por facilitar uma linguagem universal.

Tabela 2. Classificação fenotípica das dislipidemias (Fredrickson)

Fenótipo	Alteração lipoproteica	Alteração lipídica	Valores séricos (mg/dl)	Aparência do plasma ou soro
I	QM	Hipertrigliceridemia	CT = 160 a 400 / TG = 1500 a 5000	Sobrenadante cremoso
IIa	LDL-c	Hipercolesterolemia	CT > 240 / TG < 200	Transparente
IIb	LDL-c VLDL-c	Hipertrigliceridemia Hipercolesterolemia	CT = 240 a 500 TG = 200 a 500	Turvo
III	IDL-c	Hipertrigliceridemia Hipercolesterolemia	CT = 300 a 600 TG = 300 a 600	Turvo
IV	VLDL-c	Hipertrigliceridemia	CT = 240 / TG = 300 a 1000	Turvo
V	QM VLDL-c	Hipertrigliceridemia	CT = 160 a 400 TG = 1500 a 5000	Sobrenadante cremoso, inferior turva

Ácidos Graxos Livres

São lipídios simples, formados por uma cadeia de carbonos ligada a átomos de hidrogênio até um grupamento carboxiterminal.

O ácido graxo saturado tem todas as ligações simples entre os carbonos e, tridimensionalmente, se apresenta como uma molécula linear no espaço, em um único plano.

Já o ácido graxo insaturado tem uma ou mais ligações duplas entre os carbonos e, tridimensionalmente, sua molécula se apresenta tortuosa no espaço, em mais de um plano.

As ligações duplas (denominadas insaturações) da molécula podem se romper, permitindo a quebra e a oxidação do ácido graxo.

Ácidos Graxos Livres

- Ácidos graxos saturados:
 - ✓ Láurico (coco, carnes) - 12 carbonos
 - ✓ Mirístico (leite, manteiga) - 14 carbonos
 - ✓ Palmítico (óleo de dendê, azeite de palma, carnes) - 16 carbonos
 - ✓ Esteárico (chocolate, gordura do cacau) - 18 carbonos

Ácidos Graxos Livres

- Ácido graxo monoinsaturado (apenas uma ligação dupla):
 - Ômega 9 (ácido oléico- azeite).

- Ácidos graxos poli-insaturados (mais de uma ligação dupla):
 - Ômega-3
 - ✓ DHA (ácido docosa-hexaenoico)
 - ✓ EPA (ácido eicosapentaenoico- salmão, atum)
 - ✓ alfa-linolênico (óleo de canola, linhaça).
 - Ômega-6 (ácido linoleico – óleo de milho, soja e girassol; e araquidônico).

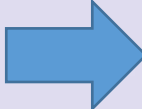
Ácidos Graxos Livres

- Ácidos graxos *trans*
 - ✓ São ácidos graxos insaturados, nos quais os átomos de hidrogênio das ligações duplas encontram-se em lados opostos da molécula.
 - ✓ São formados pelo processo de hidrogenização, que converte óleos vegetais (líquidos) em gordura sólida.
 - ✓ São encontradas em muitos alimentos industrializados.
 - ✓ Aumentam o LDL-c e reduzem o HDL-c.

Colesterol

- Embora, seja quimicamente classificado como um álcool, o colesterol é altamente solúvel em gorduras, principalmente na sua forma esterificada.
- Tem origem animal.
- O colesterol alimentar diário é de 300 a 400mg/dia.
 - ACAT (Acetilcolesterol acetiltransferase) → enzima que esterifica o colesterol no intracelular;
 - LCAT (Lectina-colesterol aciltransferase) → enzima que esterifica o colesterol no plasma;
 - CEHN (Colesterol éster hidrolase neutra) → enzima que desesterifica o colesterol.

Apresentação Clínica

- Hipertrigliceridemia  é possível haver ocorrência de lesões cutâneas de coloração amarela em faces extensoras dos membros superiores, denominadas xantomas eruptivos.

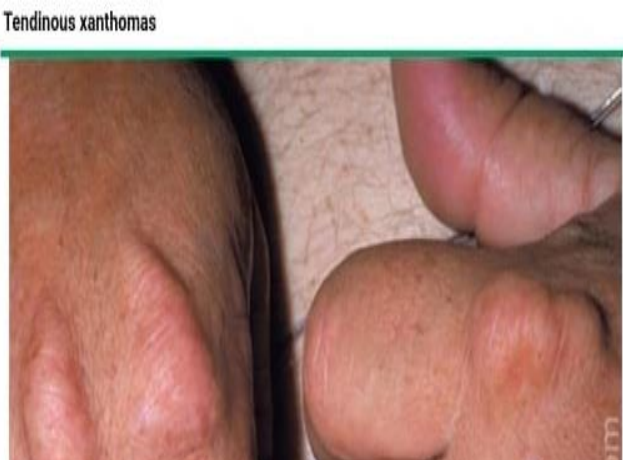
Estão mais propensos a desenvolver pancreatite aguda, sobretudo quando níveis séricos de TG estão acima de 1.000mg/dl
- Pacientes com níveis elevados de colesterol são mais suscetíveis a eventos aterogênicos nas primeiras décadas de vida e podem apresentar
 - ✓ xantomas tendinosos (região extensora dos membros superiores e inferiores),
 - ✓ xantelasma ou;
 - ✓ arco corneano.



Eruptive xanthomas
Multiple yellow-red papules.
Reproduced with permission from: www.visualdx.com. Copyright VisualDx. All rights reserved.
Graphic 104992 Version 2.0



Xanthelasma
Yellow plaques on the eyelids.
Reproduced with permission from: www.visualdx.com. Copyright VisualDx. All rights reserved.
Graphic 102780 Version 2.0



Tendinous xanthomas
Multiple skin-colored nodules on the dorsal hands.
Reproduced with permission from: www.visualdx.com. Copyright VisualDx. All rights reserved.
Graphic 104997 Version 2.0



Tuberous xanthomas
Multiple nodules on the knee.
Reproduced with permission from: www.visualdx.com. Copyright VisualDx. All rights reserved.
Graphic 104995 Version 2.0



Eruptive xanthomas
Multiple yellow-red papules on the legs.
Reproduced with permission from: www.visualdx.com. Copyright VisualDx. All rights reserved.
Graphic 104993 Version 2.0



Plane xanthomas
Yellow plaques beneath the mandible.
Reproduced with permission from: www.visualdx.com. Copyright VisualDx. All rights reserved.
Graphic 102779 Version 2.0



Tendinous xanthomas
Multiple skin-colored nodules on the dorsal hands.
Reproduced with permission from: www.visualdx.com. Copyright VisualDx. All rights reserved.
Graphic 104997 Version 2.0



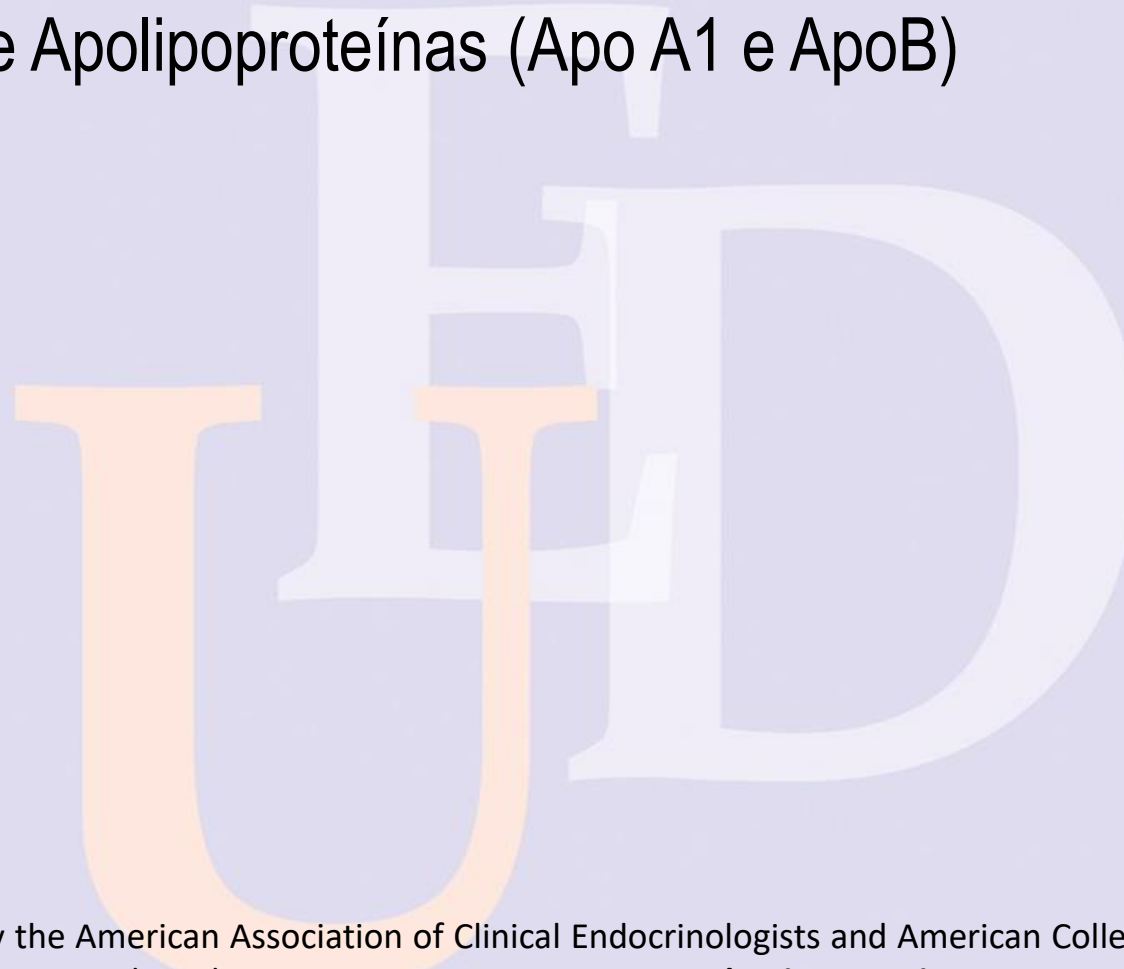
Tuberous xanthomas
Multiple yellow-orange and erythematous papules and nodules near the elbow.
Reproduced with permission from: www.visualdx.com. Copyright VisualDx. All rights reserved.
Graphic 104996 Version 2.0

Figura 3. (A) Xantomas eruptivos – hipertrigliceridemia. **(B)** Xantomas planos – quando em torno dos pálpebras, chamado Xantelasma – associação com dislipidemia ou ausência desta. **(C)** Xantomas tendinosos – hipercolesterolemia genética. **(D)** Xantomas tuberosos – hipercolesterolemia.



Laboratório

- CT, HDL-c, LDL-c, TG e Apolipoproteínas (Apo A1 e ApoB)
- Ácido úrico
- HBA1C
- TSH.





Tratamento

- Começa com uma mudança no estilo de vida
- Nutrição
- Atividade física
- Terapia farmacológica



Tratamento

- Estatinas → Inibidores da HMG-CoA redutase.

Tabela 3 – Tratamento com estatinas

Estatinas	Alta intensidade	Moderada intensidade	Baixa intensidade
Redução de LDL-c	≥50%	30 até 49%	< 30%
Estatinas mais usadas na prática clínica (dose diária)	Atorvastatina, 40 a 80 mg Rosuvastatina, 20 a 40 mg	Atorvastatina, 10 a 20 mg Rosuvastatina, 5 a 10 mg Sinvastatina, 20 a 40 mg	Sinvastatina, 10 mg
Outras estatinas	-	Pravastatina, 40 a 80 mg Pitavastatina, 1 a 4 mg	Pravastatina, 10 a 20 mg

Tratamento

- Fibratos → atuam por meio da ativação do receptor hormonal PPAR-alfa em tecidos:
 - ✓ Hepático
 - ✓ Cardíaco
 - ✓ Muscular→ potencializando a atividade da lipase lipoproteica, diminuindo os níveis de TG.
- Podem também reduzir a quantidade de partículas de LDL-c pequenas e densas, e aumentar a HDL-c.
- São medicamentos seguros, que apresentam como principais efeitos colaterais sintomas gastrointestinais, miopatia e elevação transitória das enzimas hepáticas.

Tratamento

- Ezetimiba → Atua inibindo a absorção pelos enterócitos, sem afetar a absorção das vitaminas lipossolúveis.
- É eficaz em reduzir em até 20% os níveis de LDL-c.
- Sua maior indicação está na associação com estatinas.
- Trata-se de um medicamento seguro, praticamente sem efeitos colaterais.
- EWTOPIA75 → provou a segurança da monoterapia com ezetimiba na dose de 10mg/dia em pacientes idosos, de modo que esta pode ser uma opção em idosos intolerantes à terapia com estatinas.

Tabela 4. Redução lipídica de acordo com os fármacos utilizados no tratamento de dislipidemia

Fármaco	CT (%)	HDL-c (%)	LDL-c (%)	TG (%)
Estatina	15 a 30	6 a 12	24 a 50	10 a 29
Fibrato	15	20	5 a 15	20 a 50
Ezetimiba	20	4 a 9	15 a 20	-
Ácido nicotínico	25	15 a 30	25	20 a 50
Colestiramina	20	3 a 5	15 a 30	Neutro ou aumento

Recomendações do Estilo de vida

- Manejo da dislipidemia requer uma estratégia abrangente para controlar os níveis de lipídios e abordar as anormalidades metabólicas associadas e os fatores de risco modificáveis.
- Gerenciar indivíduos com distúrbios lipídicos começa com implementação de mudança no estilo de vida, incluindo:
 - ✓ terapia nutricional,
 - ✓ atividade física,
 - ✓ cessação do tabagismo
 - ✓ avaliação do sono e da saúde mental.

A intensidade dessas intervenções deve ser estratificada pelo grau de risco cardiovascular, tipo de dislipidemia e complicações relacionadas



Unidade de
Endocrinologia
e Diabetes

HOSPITAL AGAMENON MAGALHÃES
SECRETARIA ESTADUAL DA SAÚDE
MINISTÉRIO DA SAÚDE / SUS
UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO

INSTITUTO FBANDEIRA
DE PESQUISAS ENDÓCRINO-METABÓLICAS

FBANDEIRA ENDOCRINE INSTITUTE

OBRIGADA!!!

UFD



Bibliografia

BANDEIRA, F. et al. **Protocolos clínicos em endocrinologia e diabetes/** - 4^a ed. – RJ: Guanabara Koogan, 2021

HANDELSMAN, Y. et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm–2020 Executive Summary. **Endocrine Practice**, v. 26, n. 10, p. 1196-1224, 2020.

SALES, P. et al. **O essencial em Endocrinologia/** - 1. ed. – RJ: Roca, 2017