

CARDIOLOGIA

TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXV

Capítulo 7

DISLIPIDEMIAS: ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E TERAPIAS BASEADAS EM EVIDÊNCIAS

MARIANA MINANTE KHALIL¹
DAVI BUENO FERREIRA¹
ANA JULIA VIEIRA MOTA¹
MAIZA ALVES PESSOA¹
BÁRBARA COELHO SANTA BÁRBARA¹
YAGO MACHADO BRITO¹
GEOVANA FERRAZ BIZARRIA¹
LARA RIBEIRO DE PÁDUA¹
ISABELLA FERNANDES CARVALHO¹
MARIA EDUARDA NADUR VARGINHA¹
MARIA EDUARDA MULLER SOARES¹
VINÍCIUS MAGNO DE MACÊDO¹
DJEISON PATRICK DELGADO DA VEIGA¹
ARTHUR VIEGAS SILVA DE MORAES¹
CRISTIANO MARTINS TRINDADE²

1. Discente – Faculdade de Medicina Universidade Federal de Alfenas.

2. Docente – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alfenas.

Palavras-chave: Dislipidemia; Aterosclerose; Hipolipemiantes.

DOI

10.59290/2295021943

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A dislipidemia é definida como um distúrbio do metabolismo lipídico, com concentrações anormais de lipídios e/ou lipoproteínas no sangue: redução da concentração de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e aumento da concentração de colesterol não HDL-c, como a lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e os triglicérides (RACHED *et al.*, 2025).

A exposição contínua a níveis altos de LDL-c ao longo da vida está atrelada ao desenvolvimento de lesões ateroscleróticas. O LDL-c tem a capacidade de atravessar o endotélio arterial e se acumular na camada íntima do vaso; quando há alterações em sua estrutura a partir de oxidações e agregações, torna-se biologicamente ativo e desencadeia uma resposta inflamatória local. Com isso, ocorre o recrutamento de células inflamatórias para a camada íntima do endotélio e a formação das chamadas células espumosas e das lesões iniciais da aterosclerose, que pode progredir para a formação de placas ateroscleróticas complexas e instáveis. A ruptura ou a erosão dessas placas podem causar trombose arterial aguda, levando a eventos cardiovasculares com alta letalidade, como o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral (BORÉN *et al.*, 2020).

Devido a esse cenário, a dislipidemia é um dos principais fatores causais e modificáveis para o desenvolvimento da doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) (BORÉN *et al.*, 2020), estando atrás apenas da hipertensão, configurando o segundo principal fator de risco relacionado a mortes por eventos cardiovasculares no Brasil (RACHED *et al.*, 2025). Por isso, tratar a dislipidemia visa a prevenção da aterosclerose e de seus desfechos clínicos, uma chave na redução da morbidade cardiovascular.

Assim, a terapia farmacológica deve buscar primordialmente a redução contínua da carga de lipoproteínas aterogênicas, como o LDL (BORÉN *et al.*, 2020).

O modelo de ação que visa a prevenção e o controle da progressão da dislipidemia e do consequente desenvolvimento da aterosclerose deve levar em conta o estágio de vida do indivíduo, uma vez que é um distúrbio silencioso, de evolução contínua e cumulativa. A fase precoce, de infância e adolescência, deve contar com prevenção primordial e desenvolvimento de hábitos saudáveis, com rastreamento precoce de possíveis alterações no metabolismo lipídico. A fase intermediária, de adultos jovens e de meia-idade, pode contar com presença de aterosclerose subclínica, sendo indicativo para mudanças no estilo de vida e até mesmo, terapias farmacológicas, visando intervenção precoce e intensiva, a fim de conter o avanço da doença e evitar acidentes cardiovasculares maiores. Por último, a fase tardia, de idosos e pacientes com doença clínica estabelecida, como infarto agudo do miocárdio, AVC ou doença arterial periférica, deve contar com ações agressivas de controle da dislipidemia, objetivando a redução da recorrência de acidentes cardiovasculares (RACHED *et al.*, 2025).

Segundo dados do *Global Burden of Disease* de 1990 e 2021, o número de óbitos e anos de vida perdidos por morte precoce ou vividos com limitações funcionais atribuíveis ao LDL-c aumentou consideravelmente (ZHAO *et al.*, 2025). Em países em desenvolvimento, como o Brasil, a dislipidemia é altamente prevalente em populações urbanas, de menor nível socioeconômico e com menor acesso a informações em saúde, evidenciando a influência dos determinantes sociais da saúde. O subdiagnóstico de dislipidemias e a baixa adesão a tratamentos dificultam o alcance das metas terapêuticas, contribuindo para a persistência de altas taxas de

eventos cardiovasculares evitáveis, podendo afetar o potencial produtivo do país, além de ampliar o peso social da doença, devido aos extensos cuidados necessários aos pacientes com DCVA (RACHED *et al.*, 2025).

Sendo assim, o objetivo deste estudo é oferecer ao leitor, especialmente cardiologistas, clínicos, residentes e estudantes da área da saúde, uma visão clara, objetiva e atual sobre o tratamento da dislipidemia, condição tão grave e prevalente. Integrando evidências científicas robustas com recomendações práticas aplicáveis ao cenário clínico cotidiano, espera-se fornecer fundamentos sólidos para a tomada de decisão centrada no risco individual.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada no período de dezembro de 2025, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e Medline. Foram utilizados os descritores DeCS/MeSH “*Dyslipidemias*”, “*Hypercholesterolemia*”, “*Hypertriglyceridemia*”, “*Lipoprotein(a)*”, “*Apolipoprotein B*”, “*Cardiovascular Risk*”, “*Atherosclerosis*”, “*Lipid-Lowering Therapy*”, “*PCSK9 Inhibitors*”, entre outros, combinados com os operadores booleanos *AND* e *OR*. Dessa busca, resultaram 97 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português, publicados de 2020 a 2025 e que abordavam a temática proposta, com delineamento de estudos clínicos, revisões de literatura, meta-análises, diretrizes ou documentos de consenso, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados apenas na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta e que não atendiam aos critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 30 artigos, que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, com base na âncora teórica, que foi a Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, publicada em 2025.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Classificação das dislipidemias

Dado que as dislipidemias constituem um grupo heterogêneo de alterações quantitativas e qualitativas das lipoproteínas plasmáticas, a simples mensuração isolada do colesterol total é insuficiente para caracterizar o risco cardiovascular, sendo necessária uma abordagem integrada que considere mecanismos genéticos, metabólicos, inflamatórios e ambientais. Nesse sentido, diferentes sistemas de classificação foram desenvolvidos ao longo do tempo, com finalidades diagnósticas, epidemiológicas e terapêuticas. Atualmente, as classificações etiológica e laboratorial são as mais utilizadas na prática clínica e a classificação de Fredrickson mantém relevância histórica (BERBERICH & HEGELE, 2021; GAGGINI *et al.*, 2022).

Classificação etiológica

As dislipidemias primárias decorrem de alterações hereditárias no metabolismo das lipoproteínas, envolvendo genes responsáveis pela síntese, transporte, reconhecimento ou depuração das partículas lipídicas. Essas condições podem apresentar padrão monogênico ou poligênico, com ampla variabilidade fenotípica. A hipercolesterolemia familiar é o exemplo mais conhecido, sendo associada a mutações nos genes LDLR, APOB ou PCSK9, resultando em elevação persistente do LDL-colesterol desde a

infância e alto risco de doença cardiovascular precoce. Outros exemplos são a hipertrigliceridemia familiar, relacionada a defeitos nos genes LPL e APOC2, e a disbetalipoproteinemia familiar, associada ao gene APOE2/E2 (BERBERICH & HEGELE, 2021).

Já as dislipidemias secundárias resultam de doenças de base, hábitos de vida ou uso de fármacos que interferem no metabolismo lipídico. Entre as causas mais frequentes destacam-se o diabetes mellitus, a obesidade, a síndrome metabólica, o hipotireoidismo, as doenças renais e hepáticas, além do consumo excessivo de álcool e de dietas ricas em gorduras saturadas e carboidratos simples. Diversos medicamentos, como corticosteroides, betabloqueadores, diuréticos tiazídicos e antirretrovirais, também podem induzir alterações lipídicas. Nessas situações, o tratamento da condição subjacente é parte essencial do manejo da dislipidemia (GAGGINI *et al.*, 2022).

Na prática clínica, é comum a presença de dislipidemias resultantes da interação entre predisposição genética e fatores ambientais ou metabólicos. Esses casos apresentam grande heterogeneidade e são particularmente prevalentes em indivíduos com síndrome metabólica e diabetes tipo 2. Tal grupo se caracteriza por maior risco cardiovascular global, exigindo abordagem terapêutica multifatorial e individualizada (BERBERICH & HEGELE, 2021).

Classificação laboratorial

A classificação laboratorial baseia-se nas alterações observadas no perfil lipídico plasmático, sendo amplamente utilizada na prática clínica por sua simplicidade e aplicabilidade.

- **Hipercolesterolemia isolada:** caracteriza-se pela elevação do LDL-colesterol, com níveis de triglicerídeos dentro da normalidade. É frequentemente observada nas dislipidemias genéticas, como a hipercolesterolemia familiar, e es-

tá fortemente associada ao risco de aterosclerose (BERBERICH & HEGELE, 2021).

- **Hipertrigliceridemia isolada:** define-se pela elevação dos triglicerídeos plasmáticos, com LDL-colesterol normal ou discretamente alterado. Está comumente associada à resistência à insulina, obesidade, etilismo e diabetes mellitus tipo 2. Além do risco cardiovascular, níveis muito elevados de triglicerídeos aumentam o risco de pancreatite aguda (GAGGINI *et al.*, 2022).

- **Dislipidemia mista:** é caracterizada pela elevação concomitante do LDL-colesterol e dos triglicerídeos. Representa um perfil altamente aterogênico, frequentemente observado em indivíduos com síndrome metabólica e diabetes tipo 2, e está associada a partículas lipoproteicas pequenas e densas, com maior potencial pró-inflamatório (GAGGINI *et al.*, 2022).

- **HDL-colesterol baixo:** pode ocorrer isoladamente ou em associação com outras alterações lipídicas. Embora o aumento farmacológico do HDL-c não tenha demonstrado benefícios consistentes, sua redução permanece um importante marcador de risco cardiovascular residual (GAGGINI *et al.*, 2022).

Classificação de Fredrickson

Proposta na década de 1960, categoriza as dislipidemias de acordo com o padrão de lipoproteínas elevadas, originalmente identificado por eletroforese, e divide as dislipidemias em cinco tipos (I a V), conforme a predominância de quilomícrons, LDL, VLDL ou IDL. Apesar de seu valor histórico e didático, a classificação de Fredrickson não contempla adequadamente a complexidade genética e metabólica das dislipidemias modernas, sendo progressivamente substituída por abordagens etiológicas e laboratoriais (BERBERICH & HEGELE, 2021).

Fisiopatologia da aterosclerose associada às dislipidemias

O colesterol é um lipídeo essencial à integridade das membranas celulares e à síntese de hormônios esteroides. Por ser insolúvel em água, circula no plasma ligado a partículas transportadoras denominadas lipoproteínas. Os quilomícrons transportam lipídios da dieta a partir do intestino, enquanto a VLDL (lipoproteína de muito baixa densidade), sintetizada pelo fígado, distribui triglicerídeos endógenos e é progressivamente metabolizada em IDL (lipoproteína de densidade intermediária) e depois em LDL (lipoproteína de baixa densidade), a principal transportadora de colesterol para os tecidos periféricos por meio da ligação aos receptores de LDL (LDLR). Em contraposição, a HDL exerce papel protetor por meio do transporte reverso de colesterol, removendo lipídios dos macrófagos na parede arterial e conduzindo-os ao fígado para excreção. O desequilíbrio entre essas lipoproteínas, com excesso de partículas aterogênicas (VLDL, LDL e IDL), favorece a retenção lipídica na túnica íntima arterial e o desencadeamento da aterosclerose, processo inflamatório crônico que é a base fisiopatológica das doenças cardiovasculares (JEBARI-BENSLAIMAN *et al.*, 2022; AJOOLABADY *et al.*, 2024).

A aterosclerose tem início com a disfunção endotelial, que ocorre quando o endotélio vascular é exposto de forma crônica a forças hemodinâmicas adversas, como o fluxo turbulento em regiões de bifurcação arterial. Nessas áreas, a redução da tensão de cisalhamento promove ativação endotelial, perda das propriedades homeostáticas e aquisição de um fenótipo pró-inflamatório, caracterizado por aumento da permeabilidade vascular e expressão de moléculas de adesão leucocitária (JEBARI-BENSLAIMAN *et al.*, 2022; AJOOLABADY *et al.*, 2024). Esse ambiente facilita a entrada e retenção de

lipoproteínas ricas em colesterol na camada íntima do vaso. Em pacientes dislipidêmicos, o excesso de LDL atravessa o endotélio e permanece retido na matriz extracelular, onde sofre oxidação e outras modificações químicas, tornando-se altamente pró-inflamatório (JEBARI-BENSLAIMAN *et al.*, 2022). A LDL oxidada (oxLDL) ativa o endotélio e induz a liberação de quimiocinas, como MCP-1, promovendo o recrutamento de monócitos para o espaço subendotelial. Esses monócitos se diferenciam em macrófagos com perfil inflamatório, que internalizam oxLDL através de receptores scavenger, como CD36 e SR-A, originando as células espumosas. O acúmulo dessas células forma as estrias gordurosas, lesões iniciais da aterosclerose, que podem evoluir para placas ateroscleróticas mais complexas (AJOOLABADY *et al.*, 2024).

Com a progressão da lesão, ocorre apoptose e necrose de células espumosas, associadas à depuração celular ineficiente, resultando na formação de um núcleo necrótico rico em lipídios. Paralelamente, a inflamação crônica de baixo grau é sustentada pela liberação contínua de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF- α , que amplificam o recrutamento de células imunes e perpetuam o dano vascular (AJOOLABADY *et al.*, 2024). Como resposta compensatória, células musculares lisas migram da camada média para a íntima e sintetizam colágeno e outros componentes da matriz extracelular, formando a capa fibrosa que recobre o núcleo lipídico. Embora esse processo tenha caráter estabilizador, a inflamação persistente estimula a produção de metaloproteínases por macrófagos ativados, levando à degradação do colágeno e ao afinamento da capa fibrosa (JEBARI-BENSLAIMAN *et al.*, 2022). Placas vulneráveis apresentam grande conteúdo lipídico, intensa infiltração de macrófagos inflamatórios e capa fibrosa delgada, associadas à ativação de

vias inflamatórias como NF- κ B e NLRP3. Nessas condições, a placa torna-se suscetível à ruptura, expondo material altamente trombogênico ao fluxo sanguíneo (AJOOLABADY *et al.*, 2024).

Por fim, a ruptura ou erosão da placa aterosclerótica desencadeia a formação de trombo, podendo culminar em eventos isquêmicos agudos, como infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Dessa forma, a aterosclerose configura-se como uma doença multifatorial, resultante da interação indissociável entre distúrbios do metabolismo lipídico e inflamação vascular crônica (AJOOLABADY *et al.*, 2024; JEBARI-BENSLAIMAN *et al.*, 2022).

Biomarcadores lipídicos não tradicionais como preditores de risco residual

O LDL-c é amplamente reconhecido como um dos principais preditores de risco e é o alvo primário das terapias hipolipemiantes, em razão de seu papel central já mencionado no desencadeamento da aterogênese. No entanto, evidências demonstram que, mesmo com intervenções farmacológicas eficazes na redução dos níveis de LDL-c, persiste um risco cardiovascular residual significativo. Nos últimos anos, esse risco residual tem sido atribuído, ao menos em parte, à contribuição de outros componentes lipídicos, como a apolipoproteína B, o colesterol não-HDL e a lipoproteína(a). Esses biomarcadores podem atuar de forma independente dos níveis de LDL-c no desenvolvimento e progressão da aterosclerose, ampliando a compreensão do risco cardiovascular além dos parâmetros lipídicos tradicionais (WANG *et al.*, 2024).

A ApoB é uma proteína estrutural das lipoproteínas aterogênicas, tornando sua concentração plasmática um marcador direto do número total de partículas capazes de penetrar a parede arterial. Existem duas isoformas principais: a ApoB48, presente nos quilomícrons, e a

ApoB100, encontrada na VLDL, IDL, LDL e lipoproteína(a). A ApoB100 corresponde à maior parte da ApoB circulante, enquanto a ApoB48 representa uma fração mínima, restrita ao metabolismo intestinal. As partículas que contêm ApoB100 seguem vias aterogênicas semelhantes às do LDL-c clássico. A oxidação da ApoB100 gera partículas que, como o LDL oxidado, interagem com receptores de monócitos e macrófagos, também promovendo a formação de células espumosas e a ativação de vias inflamatórias. Além disso, os remanescentes de VLDL são precursores diretos do LDL, de modo que níveis elevados de ApoB100 refletem aumento da produção hepática de VLDL, regulada pelo sistema de *feedback* do colesterol intracelular. Em situações de excesso de colesterol hepático, ocorre redução da expressão do receptor de LDL, comprometendo a depuração plasmática dessas partículas e resultando em maior circulação de lipoproteínas ricas em ApoB. Assim, a mensuração da ApoB integra informações tanto sobre a síntese e depuração do colesterol, quanto sobre a carga residual de partículas aterogênicas derivadas do VLDL. Do ponto de vista epidemiológico, estudos demonstram a superioridade da ApoB em relação ao LDL-c na predição do risco. Observou-se associação dose-dependente entre altas concentrações de ApoB e maior risco de infarto do miocárdio, inclusive em indivíduos com LDL-c baixo, indicando que a carga de partículas aterogênicas pode permanecer elevada mesmo quando os níveis de LDL-c estiverem controlados (WANG *et al.*, 2024). Análises mais recentes indicam que, em cenários de discordância entre LDL-c, colesterol não-HDL e triglicerídeos, o risco cardiovascular acompanha de forma mais consistente os níveis de ApoB do que a massa de colesterol transportada (SNIDERMAN *et al.*, 2024).

O colesterol não-HDL representa o conteúdo total de colesterol presente em todas as lipoproteínas aterogênicas, excluindo o HDL, LDL, VLDL, remanescentes de VLDL e lipoproteína(a). Essas partículas compartilham mecanismos fisiopatológicos semelhantes aos do LDL-c clássico, participando ativamente do processo aterosclerótico após a penetração e retenção na íntima arterial, seguida de modificações oxidativas. Do ponto de vista metabólico, o colesterol não-HDL é particularmente relevante em condições de hipertrigliceridemia, nas quais o LDL-c isolado pode subestimar o risco cardiovascular. Evidências epidemiológicas demonstram associação consistente entre níveis elevados de colesterol não-HDL, maior incidência de doença cardiovascular, aumento da mortalidade por todas as causas e maior risco de eventos ateroscleróticos, inclusive quando o LDL-c se encontra bem controlado (WANG *et al.*, 2024).

A lipoproteína(a), também chamada de Lp(a), é uma partícula lipoproteica composta por uma molécula de LDL ligada covalentemente à apolipoproteína(a), cuja concentração plasmática é majoritariamente determinada por fatores genéticos. A Lp(a) combina propriedades pró-aterogênicas, relacionadas ao seu conteúdo lipídico semelhante ao LDL, com efeitos pró-trombóticos mediados pela apolipoproteína(a), estruturalmente homóloga ao plasminogênio, o que contribui para a inibição da fibrinólise e maior instabilidade da placa (DOHERTY *et al.*, 2025). Diferentemente de outros lipídios plasmáticos, a Lp(a) apresenta variação limitada em resposta a intervenções dietéticas ou terapias hipolipemiantes convencionais. Evidências epidemiológicas indicam que níveis elevados de Lp(a) associam-se de forma consistente a maior risco de DCVA ao longo do curso da vida, com relação linear entre suas concentrações e o risco cardiovascular. Além das associações observacionais, estudos genéticos e

análises de randomização mendeliana sustentam um papel causal da Lp(a) na fisiopatologia da DCVA, demonstrando relação dose-resposta entre seus níveis plasmáticos e o risco de eventos cardiovasculares (WANG *et al.*, 2024).

Estratificação de risco cardiovascular: recomendações da diretriz de 2025

A estratificação de risco cardiovascular contribui para a identificação da gravidade, para a tomada de decisão terapêutica e para a estimativa de risco de evento trombótico em determinado prazo, sendo imprescindível no ajuste do tratamento adequado ao paciente, evitando que eles sejam subdiagnosticados (RACHED *et al.*, 2025).

Muitos escores foram desenvolvidos ao redor do mundo, sendo que alguns foram ajustados especificamente para a realidade da população brasileira, como é o caso dos escores da Organização Mundial da Saúde e do Globorisk-LAC. O escore PREVENT, publicado em 2024, por sua vez, foi desenvolvido nos EUA, a partir de estudos envolvendo mais de 3 milhões de indivíduos. Esse modelo destaca-se pela abrangência para além dos fatores de risco tradicionais, considerando o uso de medicação hipolipemiente, o IMC e a taxa de filtração glomerular, além de outros fatores opcionais como valores de hemoglobina glicada e a razão de albumina-creatinina na urina. Por isso, a diretriz brasileira recomenda a avaliação do risco de evento cardiovascular em 10 anos por esse escore para embasar a recomendação terapêutica (RACHED *et al.*, 2025).

A categorização do risco cardiovascular preconizada pela Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose de 2025 divide-se em baixo, intermediário, alto, muito alto e extremo, como consta no **Quadro 7.1**.

São considerados diversos fatores de risco tradicionais, sendo que alguns são mais relevantes na estratificação de risco, como ocorre em pacientes com histórico de eventos cardiovasculares prévios maiores (RACHED *et al.*, 2025). O maior destaque é direcionado a alguns fatores considerados agravantes na avaliação do risco cardiovascular, os quais podem ser identificados na história clínica ou mediante exames complementares, justificando, muitas vezes, a

estratificação do risco. Eles são mais relevantes na população de risco intermediário, a qual se beneficia da busca ativa desses agravantes durante o acompanhamento clínico. Um exemplo é a história familiar de doença cardiovascular prematura, que é mais relevante em homens e considera idade do início do evento <55 anos para pai ou <65 anos para mãe (RACHED *et al.*, 2025).

Quadro 7.1 Categorização do risco cardiovascular preconizada pela Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose de 2025

Categoria de risco	Definição
Baixo	Escore de risco < 5% em 10 anos. Ausência de fatores agravantes de risco. Ausência de DM2.
Intermediário	Escore de risco de 5 a 20% em 10 anos, na ausência de agravantes de risco. Escore de risco baixo (< 5% em 10 anos) com fator agravante de risco. DM2 em < 50 anos se homem ou < 56 anos se mulher, contanto que sem EAR/EMAR. LDL-c > 160-189 mg/dL
Alto	Escore de risco ≥ 20% em 10 anos. Se risco intermediário mas com presença de fator agravante Se aterosclerose subclínica(placa carotídea < 50%; CAC > 100 UA ou percentil > 75; placas ateroscleróticas na angiotomografia de coronárias < 50%; aneurisma de aorta abdominal) LDL-c ≥ 190 mg/dL DM2 em ≥ 50 anos(se homem) ou em ≥ 56 anos(se mulher) além de 1 ou 2 EAR, sem EMAR. Lipoproteína(a) > 180 mg/dL (> 390 nmol/L).
Muito alto	Doença aterosclerótica significativa ou evento aterosclerótico cardiovascular prévio manifesto. CAC > 300 UA DM2 com EMAR ou ≥ 3 EAR.
Extremo	Múltiplos eventos cardiovasculares ateroscleróticos maiores OU Apenas um evento cardiovascular aterosclerótico maior E ≥ 2 condições de alto risco.
***Critérios de risco cardiovascular extremo:	Evento cardiovascular aterosclerótico maior: - Síndrome coronária aguda nos últimos 12 meses - Histórico de infarto do miocárdio ou AVC isquêmico - Doença arterial periférica sintomática Condições de alto risco: - Idade ≥ 65 anos - Hipercolesterolemia familiar - Revascularização do miocárdio anterior ou intervenção coronária percutânea fora de evento cardiovascular aterosclerótico maior - DM - Hipertensão arterial - Doença renal crônica - Tabagismo vigente - LDL-c persistentemente elevado mesmo com terapia com estatina em dose máxima tolerada e ezetimiba - Evento agudo aterosclerótico há menos de 2 anos

Fonte: RACHED *et al.*, 2025.

Também são consideradas agravantes a adiposidade e suas manifestações (com maior relevância quando a obesidade é visceral, independentemente de IMC, reforçando a importância do acompanhamento da circunferência abdominal principalmente em mulheres), além da sín-

drome metabólica e da esteatose. Outras condições graves incluem as doenças inflamatórias crônicas (como artrite reumatoide, psoríase, doença de Crohn, entre outras), indivíduos submetidos a transplante de órgãos, fatores específicos para mulheres (como idade da menarca, me-

nopausa precoce, distúrbios hipertensivos gestacionais, parto prematuro ou abortos de repetição), além de alterações de lipoproteína(a) e proteína C-reativa ultrasensível, cujos valores de corte consistem em ≥ 50 mg/dL e ≥ 2 mg/dL, respectivamente (RACHED *et al.*, 2025).

Condições como diabetes mellitus (DM) devem receber maior atenção, com estratificação diferenciada, em virtude do grande potencial aterogênico da patologia, a qual pode apresentar risco até duas vezes maior para eventos cardiovasculares. Na avaliação de risco, além dos fatores tradicionais, também são consideradas a duração do diabetes, níveis de hemoglobina glicada e presença de lesão de órgãos-alvo (RACHED *et al.*, 2025).

Há particularidades ainda na estratificação de risco de certos grupos populacionais, como idosos e crianças. A idade atua como fator mais significativo na determinação de risco cardiovascular, e pode não ser contemplada por escores como o PREVENT, o qual destina-se para indivíduos entre 30 e 79 anos. Sendo assim, a possibilidade do uso de outros estratificadores pode ser considerada, como é o caso do SCORE2-OP, utilizado na Europa para aqueles que já ultrapassaram a sétima década de vida. Para a população infanto-juvenil, faltam bons modelos de estimativa de risco, mas devem ser observados fatores de risco tradicionais juntamente às doenças de base (RACHED *et al.*, 2025).

Algumas metas terapêuticas foram definidas com a finalidade de nortear o tratamento e facilitar a compreensão dos objetivos estabelecidos, proporcionando melhor adesão à terapia. Elas são baseadas em estudos robustos que reconhecem eficácia na redução do risco cardiovascular relacionada à diminuição do LDL-c (com diminuição de 20-25% de risco para cada 39 mg/dL subtraído deste colesterol), mas principalmente ao controle do não-HDL, o qual não

é subestimado devido aos valores de triglicerídeos, sendo, portanto, um preditor mais acurado do risco cardiovascular. As metas descritas pela diretriz variam de acordo com a estratificação de risco realizada precocemente e se encontram, a seguir, na **Tabela 7.1**. Elas incluem não apenas o manejo do não-HDL e do LDL-c, mas também da apolipoproteína B, a qual é reconhecida como o parâmetro mais fidedigno do risco cardiovascular associado a lipoproteínas aterogênicas. No entanto, sua dosagem ainda não é amplamente disponível, principalmente devido ao seu alto custo, sendo direcionada para pacientes que já atingiram metas no controle dos outros valores de colesterol e igualmente estratificada de acordo com o risco de cada um deles (RACHED *et al.*, 2025).

Tabela 7.1 Metas recomendadas de acordo com o risco cardiovascular

Metas recomendadas de acordo com o risco cardiovascular				
Categoria de risco	Meta de não-HDL(mg/dL)	Meta de redução do LDL(%)	Meta de LDL(mg/dL)	Meta de ApoB(mg/dL)
Baixo	< 145	$\geq 30\%$	< 115	< 100
Intermediário	< 130	$\geq 30\%$	< 100	< 90
Alto	< 100	$\geq 50\%$	< 70	< 70
Muito alto	< 80	$\geq 50\%$	< 50	< 55
Extremo	< 70	$\geq 50\%$	< 40	< 45

Fonte: RACHED *et al.*, 2025.

Quanto aos triglicerídeos, seus níveis séricos devem ser acompanhados e mantidos <150 mg/dL em jejum ou <175 mg/dL após refeições. Acima desses limites, deve ser considerado o estabelecimento de medidas terapêuticas, bem como o controle de outros fatores tais como os níveis de LDL-c e glicemia. Quanto à lipoproteína(a), ainda que evidências indiquem grande relação com o desfecho cardiovascular em pacientes de alto ou muito alto risco, pouco tratamento pode ser direcionado aos valores anormais de tal métrica. Ainda assim, a recomenda-

ção é que se faça sua dosagem em todos os indivíduos ao menos uma vez na vida (RACHED *et al.*, 2025).

Mudanças de estilo de vida como base do tratamento

As intervenções no estilo de vida são o alicerce do manejo das dislipidemias, sendo indicadas tanto na prevenção primária quanto como complemento às terapias farmacológicas. Estratégias que envolvem alimentação saudável, prática regular de atividade física, controle do peso corporal e modificação de hábitos nocivos demonstram impacto significativo sobre o perfil lipídico, inflamação sistêmica e resistência à insulina, influenciando diretamente a progressão da aterosclerose (BERISHA *et al.*, 2025). A abordagem baseada em mudanças comportamentais deve ser compreendida como parte integrante do cuidado longitudinal, especialmente em indivíduos com fatores de risco cardiovascular. A implementação precoce de hábitos saudáveis contribui para a prevenção da hipercolesterolemia e da hipertrigliceridemia, além de potencializar os efeitos de tratamentos futuros. Mesmo pequenas modificações no estilo de vida, quando sustentadas ao longo do tempo, podem resultar em benefícios clínicos relevantes (GILES, 2024).

A intervenção nutricional é um dos pilares centrais. Padrões alimentares caracterizados por elevado consumo de frutas, vegetais, grãos integrais, leguminosas e fontes magras de proteína estão associados à redução do LDL-c. Em contraste, dietas ricas em gorduras saturadas, gorduras trans e alimentos ultraprocessados contribuem para o agravamento do perfil lipídico (BERISHA *et al.*, 2025). Do ponto de vista prático, a educação alimentar deve priorizar a substituição de alimentos ultraprocessados por opções naturais ou minimamente processadas.

Recomenda-se a redução do consumo de açúcares adicionados e gorduras de baixa qualidade (GILES, 2024). A substituição de gorduras saturadas por gorduras monoinsaturadas e poli-insaturadas está consistentemente associada à redução do LDL-c. Além disso, o consumo adequado de fibras solúveis contribui para a diminuição da absorção intestinal de colesterol (BERISHA *et al.*, 2025).

A prática regular de atividade física também é uma estratégia essencial na melhora do perfil lipídico. Exercícios aeróbicos realizados de forma contínua estão associados à redução dos níveis de triglicerídeos, aumento do HDL-c e melhora da sensibilidade à insulina, independentemente de mudanças significativas no peso corporal, evidenciando seus efeitos benéficos diretos sobre a saúde cardiovascular (GILES, 2024). O excesso de peso e a obesidade estão relacionados a alterações lipídicas desfavoráveis e ao aumento do risco cardiovascular. A perda ponderal, mesmo que modesta, resulta em melhorias relevantes nos níveis de triglicerídeos e LDL-c, além de favorecer o controle glicêmico e a redução da inflamação sistêmica, sendo alcançada principalmente por meio da combinação entre alimentação adequada e atividade física regular (BERISHA *et al.*, 2025).

O tabagismo e o consumo excessivo de álcool são fatores modificáveis importantes no manejo das dislipidemias. O uso de tabaco está associado a alterações adversas no perfil lipídico e ao aumento do risco aterosclerótico, tornando sua cessação uma prioridade clínica. Da mesma forma, a ingestão excessiva de álcool contribui para a elevação dos triglicerídeos e para o ganho de peso, devendo ser evitada ou mantida dentro de limites moderados (GILES, 2024).

No aspecto geral, as mudanças no estilo de vida atuam sobre múltiplos mecanismos envol-

vidos no desenvolvimento da aterosclerose, incluindo disfunção metabólica, inflamação e desequilíbrios lipídicos. A incorporação dessas estratégias de forma contínua e individualizada é fundamental para a redução sustentada do risco cardiovascular e deve ser incentivada em todos os níveis de atenção à saúde, independentemente da necessidade de terapia farmacológica associada.

Terapia com estatinas: pilar do tratamento farmacológico

As estatinas foram, nas últimas décadas, uma das principais drogas para o manejo do LDL-c. Elas atuam reduzindo a síntese hepática, ou seja, endógena, de colesterol, o que tem como consequência a redução dos níveis séricos de LDL-c de maneira dose-dependente. O mecanismo central pelo qual as estatinas atuam é a inibição da enzima HMG-CoA redutase, que converte 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) em mevalonato, necessário para a síntese endógena de colesterol. Ao inibir essa via, a concentração de colesterol nos hepatócitos cai, desencadeando um aumento da expressão de receptores de LDL na superfície celular. Isso resulta em maior captação e catabolismo do LDL sérico (PAPARODIS *et al.*, 2025).

Além de reduzir diretamente os níveis de LDL, as estatinas podem exercer benefícios que independem diretamente dos lipídios no sangue, conhecidos como efeitos pleiotrópicos, como a melhoria da função endotelial, estabilização da placa aterosclerótica, diminuição da inflamação vascular, além de algumas evidências sugerirem que elas também podem reduzir os níveis de proteína C reativa, que tem atividade inflamatória (GHANI KHAN *et al.*, 2025).

O efeito das estatinas depende de qual fármaco específico está sendo usado, assim como sua dose, de forma que a Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose de

2025 classifica as terapias como de alta, moderada e baixa intensidade: as de baixa intensidade, buscam reduzir o LDL-c em até 30% do nível original; as de moderada buscam reduzir entre 30% e 49%; enquanto as de alta buscam uma redução maior ou igual a 50% (RACHED *et al.*, 2025).

Na prevenção primária, a decisão de iniciar uma terapia medicamentosa com estatinas se baseia na avaliação do risco do paciente desenvolver doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA). Pacientes classificados como de risco alto ou muito alto se beneficiam significativamente do uso de estatinas (PAPARODIS *et al.*, 2025). Revisões sistemáticas indicam que essas terapias podem reduzir a mortalidade por todas as causas e a morbidade cardiovascular nesses grupos de risco (GHANI KHAN *et al.*, 2025). Em pacientes com doenças cardiovasculares já estabelecidas, o uso de estatinas como primeira escolha apresenta resultados demonstrados por estudos de redução substancial na incidência de novos eventos isquêmicos e mortalidade, de forma proporcional ao nível da redução do LDL-c (PAPARODIS *et al.*, 2025).

Os sintomas musculares associados a estatinas são causa comum de descontinuação do tratamento e variam em intensidade, podendo ser mialgia, com dores musculares, câibras sem elevação considerável da creatinoquinase; miopatia, na qual, além de dores e fraqueza musculares, ocorre elevação da creatinoquinase para acima de 10 vezes o normal; e rabdomiólise, uma forma grave e menos comum, na qual o paciente sente dor muscular intensa causada por necrose desse tecido, o que pode causar mioglobinúria e insuficiência renal (RACHED *et al.*, 2025).

As estatinas, portanto, são importantes como uma das principais drogas usadas para o controle das dislipidemias e na prevenção de

aterosclerose, com capacidade de reduzir mortalidade e eventos cardiovasculares graves bem documentada por meta-análises (GHANI KHAN *et al.*, 2025). Por isso, é importante que ocorra a prescrição dos medicamentos adequados em doses adequadas para as necessidades do paciente assim como o monitoramento de sua saúde ao longo da terapia para garantir a continuidade do tratamento e seus benefícios, além da observação dos efeitos adversos, que, embora raros, podem ser graves e devem ser controlados.

Terapias não estatínicas tradicionais

Embora as estatinas sejam o pilar do tratamento medicamentoso para reduzir o LDL-c, medicamentos não estatínicos podem ser recomendados em adição ou substituição ao tratamento convencional. Tais medicamentos são indicados em casos de intolerância ou terapias com estatina em que a dose máxima tolerada já foi atingida. Entre eles, destacam-se a ezetimiba, os fibratos, os ácidos graxos ômega-3 e os sequestradores de ácidos biliares, amplamente estudados e utilizados na prática clínica (JAIN, 2023). Além disso, as terapias não estatínicas podem ser úteis em casos em que pacientes tratados com estatinas apresentam risco cardiovascular residual, mesmo atingindo as metas de LDL-c, sendo a hipertrigliceridemia um dos principais alvos terapêuticos dos fármacos não estatínicos na redução do risco cardiovascular residual (KAUR *et al.*, 2024).

A ezetimiba integra a classe dos inibidores seletivos da absorção intestinal de colesterol e atua primariamente por meio da inibição da proteína NPC1L1 (*Niemann-pick C1 like 1*), localizada na membrana da borda em escova dos enterócitos. Esse bloqueio reduz a absorção tanto do colesterol dietético quanto do colesterol biliar, diminuindo o aporte de colesterol ao fi-

gado e levando, de forma compensatória, ao aumento da expressão de receptores hepáticos de LDL e à redução dos níveis plasmáticos de LDL-c. Adicionalmente, evidências indicam que a ezetimiba pode atenuar a captação de LDL oxidada por macrófagos (KIM *et al.*, 2022).

Os fibratos exercem seus efeitos hipolipemiantes principalmente pela ativação do receptor nuclear PPAR- α (*peroxisome proliferator-activated receptor alpha*), o que resulta em aumento da expressão da lipoproteína lipase (LPL) e maior depuração de VLDL e quilomícrons. Além disso, os fibratos reduzem a síntese hepática de VLDL, aumentam a oxidação de ácidos graxos e diminuem a expressão da apolipoproteína C-III, um potente inibidor da LPL. Esses mecanismos explicam a redução significativa dos triglicerídeos plasmáticos, a diminuição dos remanescentes de VLDL e o efeito moderado sobre o colesterol total (JAIN, 2023).

Os sequestrantes de ácidos biliares (BAS), como a colestiramina, atuam ligando-se aos ácidos biliares no lúmen intestinal, impedindo sua reabsorção entero-hepática. Essa perda fecal de sais biliares estimula o fígado a aumentar sua síntese a partir do colesterol, reduzindo o *pool* hepático e promovendo maior expressão de receptores de LDL na superfície dos hepatócitos, com consequente diminuição do LDL-c. Entretanto, ao aumentar a síntese hepática de VLDL, esses fármacos podem elevar os níveis de triglicerídeos, motivo pelo qual sua monoterapia é contraindicada em pacientes com hipertrigliceridemia, especialmente quando os TG excedem 400 mg/dL (JAIN, 2023).

Os ácidos graxos ômega-3, em especial o icosapenta-etil, reduzem os níveis de triglicerídeos principalmente pela diminuição da síntese hepática de VLDL e pelo aumento da depuração periférica dessas lipoproteínas. Além do

efeito hipolipemiante, estudos recentes demonstram que os benefícios cardiovasculares do icosapenta-etil extrapolam a simples redução dos triglicerídeos, envolvendo propriedades anti-inflamatórias, antitrombóticas, estabilizadoras da placa aterosclerótica e moduladoras da função endotelial, o que explica a redução consistente de eventos cardiovasculares (AGGARWAL *et al.*, 2025).

A adição desses medicamentos não estatínicos às estatinas proporciona redução adicional do risco de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) (DUGRÉ *et al.*, 2023). A implementação precoce da terapia combinada como padrão de atendimento é fundamental, pois o atraso no uso da terapia hipolipemiante combinada ou, o uso de monoterapia com estatina de alta intensidade está associado a danos evitáveis (LEOSDOTTIR *et al.*, 2025).

Novas terapias hipolipemiante e avanços recentes (de 2020 a 2025)

Nas últimas três décadas, inúmeros estudos demonstraram relação causal indiscutível entre o LDL-c e a DCVA. Desse modo, foram desenvolvidas novas terapias hipolipemiantes com o objetivo de diminuir a exposição cumulativa ao LDL-c e, por isso, reduzir o risco de DCVA (RIKHI & SHAPIRO, 2022).

A inibição da proproteína convertase subtilisina-kexina tipo 9 (PCSK9) representa um dos avanços mais relevantes no tratamento da dislipidemia nas últimas décadas, fundamentada na compreensão do papel da PCSK9 na degradação dos receptores de LDL hepáticos e, consequentemente, na redução da depuração do LDL-C. Evidências genéticas demonstraram que mutações de perda de função da PCSK9 estão associadas a níveis mais baixos de LDL-c e à proteção cardiovascular, consolidando-a como um alvo terapêutico promissor (RIKHI & SHAPIRO, 2022).

Nesse contexto, foram desenvolvidas técnicas para o uso de anticorpos monoclonais inibidores da PCSK9, sendo alirocumabe e evolocumabe os exemplos mais famosos, estudados em ensaios de prevenção secundária que mostraram elevada eficácia na redução do LDL-c, com diminuições em torno de 60%. Além da expressiva eficácia, essas terapias apresentaram bom perfil de segurança e tolerabilidade, sem aumento relevante de eventos adversos (RIKHI & SHAPIRO, 2022). Destaca-se a ação do evolocumabe na redução de eventos cardiovasculares maiores, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e necessidade de revascularização coronariana, sendo o benefício consistente entre diferentes faixas etárias e sexos. Uma abordagem mais recente para a inibição da PCSK9 foi desenvolvida com o inclisiran, o qual atua como RNA de interferência que faz o silenciamento do RNAm da PCSK9. Apesar de apresentar meia-vida plasmática curta, seu efeito hipolipemiante prolongado decorre do aprisionamento intracelular em endossomos, permitindo administração semestral, o que colabora na adesão do paciente ao tratamento. Os estudos do programa ORION demonstraram reduções sustentadas do LDL-c, em torno de 45-52%, em pacientes com DCVA e/ou hipercolesterolemia familiar (RUSCICA *et al.*, 2021).

Outra nova terapia desenvolvida com o objetivo de reduzir o LDL-c é o ácido bempedoico, um pró-fármaco não estatínico que atua como antagonista seletivo da ATP citrato liase (ACLY), uma enzima-chave na biossíntese de ácidos graxos e colesterol. Assim, a inibição da ACLY ocasiona uma redução da acetil-CoA e resulta em um aumento dos receptores de LDL, levando à diminuição do LDL plasmático. O ácido bempedoico é uma terapia hipolipemiante inovadora e sua ação foi demonstrada por ensaios clínicos de fase 3, obtendo-se reduções do

LDL-c em torno de 18% quando associado a estatinas, 24% em monoterapia e até 41% quando combinado à ezetimiba. Em relação à segurança, observaram-se aumentos modestos de ácido úrico, ureia e creatinina, com discreto aumento na incidência de gota (RUSCICA *et al.*, 2021).

O tratamento para dislipidemia por meio da inibição da proteína semelhante à angiopoietina 3 (ANGPTL3) se baseia na ação da ANGPTL3 como inibidora da hidrólise de triglicerídeos pela lipase lipoproteica. Nesse sentido, o evinacumabe, um anticorpo monoclonal inibidor da ANGPTL3, demonstrou reduções significativas dos níveis plasmáticos de triglicerídeos e do LDL-c, inclusive em cenários tradicionalmente refratários ao tratamento. Em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica tratados com evinacumabe, estudos mostraram reduções médias do LDL-c próximas de 50%, mesmo em indivíduos submetidos a terapias hipolipemiantes intensivas, incluindo estatinas, ezetimiba e inibidores de PCSK9. Além disso, ensaios clínicos maiores confirmaram a eficácia do evinacumabe administrado por via intravenosa ou subcutânea, com reduções superiores a 50% do LDL-c em pacientes com hipercolesterolemia refratária, sem diferenças significativas no perfil de segurança quando comparado ao placebo. Esses achados posicionam o evinacumabe como opção promissora para pacientes com dislipidemias graves e de difícil controle (RUSCICA *et al.*, 2021).

Novas abordagens terapêuticas baseadas em edição gênica através da terapia baseada em CRISPR-Cas9 têm também ampliado o horizonte do tratamento de dislipidemias. A relação entre perda de função do gene ANGPTL3 e redução do LDL-c e triglicerídeos torna esse gene um alvo particularmente promissor. Nesse contexto, um ensaio clínico de fase 1 avaliou o CTX310, uma terapia baseada em CRISPR-Cas9 administrada por meio de nanopartículas

lipídicas contendo mRNA da endonuclease Cas9 e RNA guia direcionado ao ANGPTL3 hepático. Em adultos com hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia ou dislipidemia mista não controladas, mesmo sob terapia hipolipemiante máxima, uma única dose intravenosa do CTX310 demonstrou perfil de segurança aceitável, sem efeitos tóxicos limitantes da dose. Observou-se redução dose-dependente dos níveis circulantes de ANGPTL3, alcançando diminuições superiores a 70% nas doses mais elevadas, com eventos adversos predominantemente leves ou transitórios. Esses achados iniciais sugerem que a edição gênica do ANGPTL3 pode representar uma estratégia duradoura no manejo das dislipidemias, embora estudos adicionais sejam necessários para confirmar sua eficácia clínica e impacto sobre desfechos cardiovasculares a longo prazo (LAFFIN *et al.*, 2025).

Recentemente, os inibidores da apo C-III foram abordados para o tratamento da hipertrigliceridemia grave. Essa proteína atua inibindo a lipase lipoproteica e foi identificada como um fator de risco para doenças cardiovasculares. A principal abordagem clínica consiste no uso de oligonucleotídeos antisense, com destaque para o volanesorsen, que demonstrou reduções expressivas e dose-dependentes dos níveis de apo C-III e triglicerídeos em pacientes com hipertrigliceridemia grave e síndrome de quilomicronemia familiar. Ensaio clínico de maior duração evidenciaram reduções médias de até 84% da apo C-III e 77% dos triglicerídeos, permitindo que a maioria dos pacientes atingisse níveis menos críticos de triglicerídeos (RUSCICA *et al.*, 2021).

Estratégias combinadas e manejo da intolerância às estatinas

Tradicionalmente, a terapia hipolipemiante é iniciada com o escalonamento progressivo das

estatinas até a dose máxima recomendada ou tolerada, seguido da adição de ezetimiba e, por fim, de inibidores de PCSK9. Entretanto, a ênfase contemporânea em estratégias combinadas desde o início do tratamento tem como objetivo promover uma redução mais rápida e eficaz do risco cardiovascular, especialmente em pacientes de alto e muito alto risco. A associação de estatinas e ezetimiba proporciona redução adicional de até 24% do LDL-c em relação à monoterapia. Em cenários de falha na otimização isolada da estatina, essa combinação pode duplicar a proporção de indivíduos que atingem as metas terapêuticas. Ademais, o uso combinado de doses mais baixas mostrou eficácia semelhante à monoterapia com estatinas de alta intensidade, mas com menor taxa de descontinuação do tratamento (RACHED *et al.*, 2025).

A combinação de estatinas com inibidores de PCSK9, como evolocumabe ou inclisiran, demonstrou resultados particularmente expressivos em pacientes que não alcançam metas de LDL-c inferiores a 70 mg/dL, com até 81% dos indivíduos atingindo os valores-alvo. A associação de ezetimiba e ácido bempedoico promove redução adicional aproximada de 15% do LDL-c em comparação ao uso isolado dessas medicações, configurando uma opção eficaz sobretudo em pacientes com intolerância parcial às estatinas. O uso da terapia tripla (estatina, ezetimiba e inibidor de PCSK9) alcançou reduções de até 85% do LDL-c em estudos clínicos, sendo indicada principalmente para pacientes de risco cardiovascular muito alto ou extremo, bem como para aqueles com hipercolesterolemia grave não controlada com terapia dupla. Por sua vez, a combinação de estatina, ezetimiba e ácido bempedoico demonstrou reduções próximas a 62% do LDL-c, representando alternativa relevante quando o uso de inibidores de PCSK9 não é indicado (RACHED *et al.*, 2025).

É possível que alguns pacientes apresentem intolerância às estatinas, condição que se manifesta tipicamente por mialgia, fraqueza muscular e câibras, podendo ocorrer alterações laboratoriais, como elevação da creatina quinase (CK), aspartato aminotransferase (AST/TGO) e alanina aminotransferase (ALT/TGP), em qualquer dose do fármaco. O quadro caracteriza-se pelo desaparecimento dos sintomas após a suspensão da medicação e sua recorrência com a reintrodução, configurando critério fundamental para o diagnóstico de intolerância. É mais prevalente em mulheres, aumenta com a idade e é mais frequente em determinados grupos étnicos, como indivíduos negros e asiáticos, além de estar associada a algumas doenças específicas. O diagnóstico é essencialmente clínico e de exclusão, fundamentado na avaliação da manifestação dos sintomas, tipo e dose da estatina utilizada e tempo de exposição. Ressalta-se que nem todos os sintomas atribuídos às estatinas são de origem farmacológica. O chamado efeito nocebo, influenciado por experiências prévias negativas, informações não científicas ou exposição midiática, pode contribuir para a percepção de eventos adversos, sem, contudo, invalidar sua relevância clínica (RACHED *et al.*, 2025). A intolerância pode ser classificada como completa, quando o paciente não tolera qualquer dose ou esquema posológico de estatina, ou parcial, quando há tolerância apenas a doses menores, a outra estatina ou a esquemas não convencionais, como uso em dias alternados ou em intervalos prolongados, ainda insuficientes para atingir as metas terapêuticas de LDL-c. Para que o diagnóstico seja estabelecido, é necessário o uso prévio de pelo menos duas estatinas diferentes, sendo uma delas em dose diária reduzida (CHEELEY *et al.*, 2022).

Nesses pacientes, recomenda-se monitorização cuidadosa nos primeiros meses de trata-

mento, com titulação gradual das doses e dosagem de CK na presença de sintomas musculares, mantendo vigilância para o risco de rabdomiólise. Na ocorrência de elevação de CK superior a 10 vezes o limite superior da normalidade ou suspeita clínica de miopatia, o tratamento deve ser interrompido. Valores intermediários de CK (entre 3 e 10 vezes o limite superior) indicam a necessidade de monitorização.

Antes do início da terapia, é recomendada a dosagem basal de AST e ALT. A substituição por terapias não estatínicas é uma estratégia eficaz para reduzir o risco cardiovascular. Alternativamente, a troca por outra estatina, considerando diferenças individuais de metabolização, pode ser suficiente para restaurar a tolerabilidade em parte dos pacientes. Quando a estatina é reintroduzida, a associação com outros hipolipemiantes permite manter doses mais baixas, favorecendo a adesão e o alcance das metas lipídicas (RACHED *et al.*, 2025).

Manejo específico da hipertrigliceridemia grave e prevenção de pancreatite

A hipertrigliceridemia grave é uma emergência metabólica associada a um risco significativo de pancreatite aguda, principalmente quando os níveis séricos de triglicerídeos (TG) ultrapassam 1000 mg/dL. Valores acima de 500 mg/dL necessitam de atenção e abordagem clínica intensificada, sobretudo na presença de fatores precipitantes, como diabetes mellitus descompensada, obesidade, etilismo, gestação ou uso de fármacos hipertrigliceridêmicos (RACHED *et al.*, 2025). A pancreatite induzida por hipertrigliceridemia é uma das principais causas não biliares da doença e recorrência. Múltiplos estudos revelaram uma tendência crescente para pancreatite hipertrigliceridêmica (PA-HTG), associada principalmente às mudanças de estilo de vida e estrutura alimentar. A faixa etária de acometimento tende a ser mais jovem,

iniciando entre 30 e 50 anos em pacientes do sexo masculino (60-80%) (LU *et al.*, 2025).

A intervenção urgente está indicada em pacientes com níveis de TG ≥ 1000 mg/dL, independentemente da presença de sintomas, e naqueles com TG ≥ 500 mg/dL associados a dor abdominal, histórico prévio de pancreatite ou fatores de risco relevantes (RACHED *et al.*, 2025; LU *et al.*, 2025). Na presença de pancreatite aguda, a hipertrigliceridemia deve ser considerada como causa primária quando os níveis séricos de TG são superiores a 1000 mg/dL na admissão ou nas primeiras 24 horas. O tratamento inicial segue os princípios do manejo da pancreatite aguda, com jejum absoluto, hidratação venosa vigorosa, analgesia e suporte clínico de acordo com a gravidade. No entanto, o componente principal da abordagem nesse caso é a redução rápida dos níveis de TG, com intuito de prevenir a evolução para pancreatite necrosante e falência de órgãos. A infusão intravenosa de insulina é a principal estratégia para redução aguda de TG, especialmente em pacientes com diabetes mellitus ou resistência insulínica. A insulina estimula a atividade da lipoproteína lipase, promovendo maior depuração dos quilomícrons e redução efetiva dos níveis séricos de TG, devendo ser utilizada com monitorização glicêmica rigorosa (RACHED *et al.*, 2025). A plasmaférese pode ser considerada em situações selecionadas, como pancreatite grave associada à falência orgânica ou refratariedade ao tratamento clínico, contudo, evidências recentes indicam que, embora reduza rapidamente os níveis de TG, não há comprovação consistente de benefício em desfechos clínicos maiores, devendo sua indicação ser individualizada (LU *et al.*, 2025).

A prevenção de recorrência deve ser prioridade no manejo subsequente do paciente com pancreatite induzida por hipertrigliceridemia. Na prática clínica, os fibratos representam a ba-

se do tratamento farmacológico, enquanto os ômega-3 atuam como estratégia adjuvante. Os oligonucleotídeos antissenso (ASO) e terapias

de silenciamento gênico direcionadas à apolipoproteína C-III representam uma abordagem emergente (RACHED *et al.*, 2025).

Figura 7.1 Dez lições centrais que reforçam a importância da estratificação individualizada do risco



Fonte: RACHED *et al.*, 2025.

CONCLUSÃO

As dislipidemias representam um dos principais fatores modificáveis da doença cardiovascular aterosclerótica, condição progressiva, silenciosa e de origem multifatorial, cujo impacto clínico decorre da exposição cumulativa a lipoproteínas aterogênicas ao longo da vida. A Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose de 2025 sintetiza esse conhecimento em dez lições centrais vistas na **Figura 7.1** que reforçam a importância da estratificação individualizada do risco, do estabeleci-

mento de metas lipídicas cada vez mais rigorosas conforme o perfil clínico e do uso escalonado de terapias baseadas em evidências, com as estatinas como pilar do tratamento e as terapias não estatínicas como ferramentas para redução do risco residual. Nesse contexto, o médico generalista desempenha papel fundamental ao identificar precocemente alterações do perfil lipídico, iniciar intervenções oportunas e reconhecer situações que demandam encaminhamento ao especialista, como dislipidemias familiares, risco cardiovascular elevado ou falha terapêutica (RACHED *et al.*, 2025; ZHAO *et al.*, 2025).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AJOOLABADY, A. *et al.* Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms. *Cell Death and Disease*, v. 15, 2024. doi: 10.1038/s41419-024-07166-8.
- AGGARWAL, R. *et al.* Cardiovascular outcomes with icosapent ethyl by baseline low-density lipoprotein cholesterol: a secondary analysis of the REDUCE-IT randomized trial. *Journal of the American Heart Association*, v. 14, e038656, 2025. doi: 10.1161/JAHA.124.038656.
- BERBERICH, A.J. & HEGELE, R.A. A modern approach to dyslipidemia. *Endocrine Reviews*, v. 43, 2021. doi: 10.1210/endrev/bnab037.
- BERISHA, H. *et al.* Nutrition and lifestyle interventions in managing dyslipidemia and cardiometabolic risk. *Nutrients*, v. 17, p. 776, 2025. doi: 10.3390/nu17050776.
- BORÉN, J. *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*, v. 41, 2020. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962.
- CHEELEY, M.K. *et al.* NLA Scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient. *Journal of Clinical Lipidology*, v. 16, 2022. doi: 10.1016/j.jacl.2022.05.068.
- DOHERTY, S. *et al.* Lipoprotein(a) as a causal risk factor for cardiovascular disease. *Current Cardiovascular Risk Reports*, v. 19, 2025. doi: 10.1007/s12170-025-00760-1.
- DUGRÉ, N. *et al.* Lipid-lowering therapies for cardiovascular disease prevention and management in primary care. *Canadian Family Physician*, v. 69, p. 701, 2023. doi: 10.46747/cfp.6910701.
- GAGGINI, M. *et al.* Lipids in atherosclerosis: pathophysiology and the role of calculated lipid indices in assessing cardiovascular risk in patients with hyperlipidemia. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, p. 75, 2022. doi: 10.3390/ijms24010075.
- GILES, L.A. Hyperlipidemia prevention and management utilizing lifestyle changes. *Journal of Midwifery & Women's Health*, v. 69, 2024. doi: 10.1111/jmwh.13637.
- JAIN, P. Traditional and novel non-statin lipid-lowering drugs. *Indian Heart Journal*, v. 76, 2023. doi: 10.1016/j.ihj.2023.11.003.
- JEBARI-BENSLAIMAN, S. *et al.* Pathophysiology of atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, p. 3346, 2022. doi: 10.3390/ijms23063346.
- KAUR, G. *et al.* Omega-3 fatty acids for cardiovascular event lowering. *European Journal of Preventive Cardiology*, v. 31, p. 1005, 2024. doi: 10.1093/eurjpc/zwae003.
- KHAN, K.G. *et al.* Effect of statin therapy on clinical outcomes in patients with cardiovascular risks: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*, v. 17, e88238, 2025. doi: 10.7759/cureus.88238.
- KIM, B.K. *et al.* Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet*, v. 400, p. 380, 2022. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00916-3.
- LAFFIN, L.J. *et al.* Phase 1 trial of CRISPR-Cas9 gene editing targeting ANGPTL3. *New England Journal of Medicine*, v. 393, p. 2119, 2025. doi: 10.1056/NEJMoa2511778.
- LEOSDOTTIR, M. *et al.* Early ezetimibe initiation after myocardial infarction protects against later cardiovascular outcomes in the SWEDEHEART registry. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 85, p. 1550, 2025. doi: 10.1016/j.jacc.2025.02.007.
- LU, J. *et al.* A systematic review of the epidemiology and risk factors for severity and recurrence of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *BMC Gastroenterology*, v. 25, 2025. doi: 10.1186/s12876-025-03954-4.
- PAPARODIS, R.D. *et al.* Statin therapy in primary and secondary cardiovascular disease prevention. *Current Atherosclerosis Reports*, v. 27, p. 21, 2024. doi: 10.1007/s11883-024-01265-9.
- RACHED, F.H. *et al.* Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose 2025. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 122, p. 20250640, 2025. doi: 10.36660/abc.20250640.
- RIKHI, R. & SHAPIRO, M. D. Newer and emerging LDL-C lowering agents and implications for ASCVD residual risk. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, 2022. doi: 10.3390/jcm11154611.

RUSCICA, M. *et al.* Lipid lowering drugs: present status and future developments. *Current Atherosclerosis Reports*, v. 23, 2021. doi: 10.1007/s11883-021-00918-3.

SNIDERMAN, A.D. *et al.* Discordance among apoB, non-high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides: implications for cardiovascular prevention. *European Heart Journal*, v. 45, p. 2410, 2024. doi: 10.1093/eurheartj/ehae258.

WANG, C. *et al.* Non-traditional lipid biomarkers in atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological mechanisms and strategies to address residual risk. *Frontiers in Endocrinology*, v. 16, 2025. doi: 10.3389/fendo.2025.1576602.

ZHAO, Y. *et al.* Global cardiovascular disease burden attributable to high low-density lipoprotein cholesterol, 1990-2021: an age-period-cohort analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v. 35, p. 104030, 2025. doi: 10.1016/j.numecd.2025.104030.