

Dislipidemias

MANUAL DE BOAS PRÁTICAS - 2006



Administração Regional de Saúde do Norte
Comissão de Farmácia e Terapêutica da Região Norte

Introdução

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade em Portugal:

Foram responsáveis por 39% das mortes ocorridas em 2 000 (40 000 num total de 105 000), sendo que 52% desses óbitos correspondem a doenças cerebrovasculares e 22% a doença isquémica cardíaca. Além disso são importantes causas de morbilidade, invalidez e anos potenciais de vida na população portuguesa.

O colesterol é um factor de risco de doenças cardiovasculares epidemiologicamente bem estabelecido, sendo a hipercolesterolemia um problema com elevada prevalência no mundo ocidental. A sua detecção precoce e tratamento adequado são fundamentais para prevenir ou controlar a progressão da doença.

No entanto, apenas 1 em cada 4 pessoas que necessitam de terapia antidislipidémica a recebe e só uma pequena percentagem das que a recebem estão bem controladas.

Rastreio

Devem ser rastreados:

- ◆ homens: 35-65 anos - **evidência A**
- ◆ mulheres: 45-65 anos – **evidência A**

Após os 65 anos, pode ser apropriado rastrear, mas uma vigilância periódica não é tão importante, já que é pouco provável que os níveis de colesterol subam a partir desta idade – **evidência C**.

- ◆ homens < 35 e mulheres <45 – apenas rastrear se (**evidência B**):
 - hipercolestolemia familiar
 - diabetes mellitus
 - hábitos tabágicos
 - parente em 1º grau com doença coronária precoce

Diagnóstico

Colesterol Total

- CT é o método mais fácil e barato de executar.
- Amostra sangue venosa mede com igual precisão os níveis lipídicos que amostra sangue capilar.
- É necessário fazer a média de 2 determinações em ocasiões separadas para determinar o nível de colesterol total (CT) entre + e - 10% do valor verdadeiro.
- CT não varia entre os períodos de jejum ou pós-prandial pelo que pode ser medido em qualquer altura.
- O CT isoladamente pode sobreestimar risco de doença coronária (DC) nos doentes com níveis de CT elevado à custa do HDL (mais frequente nas mulheres).

LDL

- Geralmente determina-se indirectamente através da Equação de Friedewald:

$$CT = HDL + LDL + TG/5$$

CT - Colesterol total; TG - Triglicérideos

- Uma vez que depende da concentração de TG tem que ser feita em jejum
- Se TG >400 mg/dl a equação não se pode aplicar para determinar LDL (é preciso determinar LDL directamente, por exemplo, por ultracentrifugação)

HDL

- É necessário fazer a média de 2 determinações em ocasiões separadas para determinar o nível de HDL entre + e - 10% do valor verdadeiro.
- Não varia entre os períodos de jejum ou pós-prandial pelo que pode ser medido em qualquer altura.

Triglicéridios

- A sua concentração varia 20-30% entre os períodos de jejum e pós prandial. Portanto a sua determinação tem que ser feita em jejum 12-14 horas.

Abordagem terapêutica

O primeiro passo é calcular a categoria de risco à qual o doente pertence. Este risco pode ser determinado directamente a partir de tabelas (Framingham [Tabela 1]) e identificando a presença dos 5 factores de risco que poderão influenciar os objectivos a atingir para os valores de LDL:

- **Tabaco** (acelera o desenvolvimento de placas coronárias e pode levar à ruptura das placas)
- **HTA** ($TA \geq 140/90$ mmHg) **ou terapêutica antihipertensiva**
- **HDL** < 40
- **Hx Familiar D.C. prematura** em familiares de 1º grau (Homens < 55 anos, Mulheres < 65 anos)
- **Idade** (Homens ≥ 45 anos; Mulheres ≥ 55 anos)

Uma vez determinada a categoria de risco do doente, a abordagem terapêutica deve orientar-se segundo os valores de LDL que figuram na Tabela 2.

Tabela 1

Risco de doença coronária em 10 anos - homens (Risco Framingham)

Step 1

Age	Points
30-34	-1
35-39	0
40-44	1
45-49	2
50-54	3
55-59	4
60-64	5
65-69	6
70-74	7

Step 2

Total Cholesterol	(mg/dl)	(mmol/L)	Points
<160	<4.14		3
160-199	4.15-6.17		0
200-239	5.18-6.21		1
240-279	6.22-7.24		2
>280	>7.25		3

Color	Risk
green	Very low
white	Low
yellow	Moderate
orange	High
red	Very high

Step 3

HDL - Cholesterol	(mg/dl)	(mmol/L)	Points
<35	<0.90		2
35-44	0.91-1.16		1
45-49	1.17-1.29		0
50-59	1.30-1.55		0
>60	>1.56		2

Step 4

Blood Pressure		Diastolic (mmHg)				
Systolic (mmHg)		<80	80-84	85-89	90-99	>100
<120	0 pts	0 pts	0 pts	0 pts	0 pts	0 pts
120-129	0 pts	0 pts	0 pts	1 pt	2 pts	3 pts
130-139	0 pts	0 pts	1 pt	2 pts	3 pts	3 pts
140-159	0 pts	0 pts	1 pt	2 pts	3 pts	3 pts
>160	0 pts	0 pts	1 pt	2 pts	3 pts	3 pts

Note: When systolic and diastolic pressures provide different estimates for point scores, use the higher number.

Step 5

Diabetes	Points
No	0
Yes	2

Step 6

Smoker	Points
No	0
Yes	2

Risk estimates were derived from the experience of the NHLBI's Framingham Heart Study, a predominantly Caucasian population in Massachusetts, USA

Step 7 (sum from steps 1-6)

Adding up the points	
Age	_____
Total Cholesterol	_____
HDL Cholesterol	_____
Blood Pressure	_____
Diabetes	_____
Smoker	_____
Point Total	_____

Step 8 (determine CHD risk from point total)

CHD Risk	10 Yr
Point Total	CHD Risk
<1	2%
0	3%
1	3%
2	4%
3	5%
4	7%
5	8%
6	10%
7	13%
8	16%
9	20%
10	25%
11	31%
12	37%
13	46%
>14	>53%

Step 9 (compare to man of the same age)

Age (years)	Comparative Risk	
	Average 10 Yr CHD Risk	Low* 10 Yr CHD Risk
30-34	3%	2%
35-39	6%	3%
40-44	7%	4%
45-49	11%	4%
50-54	14%	6%
55-59	16%	7%
60-64	21%	9%
65-69	25%	11%
70-74	30%	14%

*Low risk was calculated for a man the same age, normal blood pressure, total cholesterol 160-199 mg/dL, HDL cholesterol 45 mg/dL, non-smoker, no diabetes

Risco de doença coronária em 10 anos - mulheres (Risco Framingham)

Step 1

Age	Years	Points
30-34	-9	
35-39	-4	
40-44	0	
45-49	3	
50-54	6	
55-59	7	
60-64	8	
65-69	8	
70-74	8	

Step 2

Total Cholesterol		
(mg/dL)	(mmol/L)	Points
<160	<4.14	0
160-199	4.15-5.17	0
200-239	5.18-6.21	1
240-279	6.22-7.24	1
>280	>7.25	3

Key	
Color	Risk
green	Very low
white	Low
yellow	Moderate
orange	High
red	Very high

Step 3

HDL Cholesterol		
(mg/dL)	(mmol/L)	Points
<35	<0.90	5
35-44	0.91-1.16	2
45-49	1.17-1.29	1
50-59	1.30-1.55	0
≥60	≥1.56	0

Step 4

Blood Pressure		
Systolic (mmHg)	Diastolic (mmHg)	
<120	<80	0 pts
120-129	80-84	0 pts
130-139	85-89	0 pts
140-159	90-99	2 pts
≥160	≥100	3 pts

Note: When systolic and diastolic pressures provide different estimates for point scores, use the higher number.

Step 5

Diabetes	
Diabetes	Points
No	0
Yes	4

Step 6

Smoker	
Smoker	Points
No	0
Yes	2

Risk estimates were derived from the experience of the NHLBI's Framingham Heart Study, a predominantly Caucasian population in Massachusetts, USA

Step 7 (sum from steps 1-6)

Adding up the points	
Age	_____
Total Cholesterol	_____
HDL Cholesterol	_____
Blood Pressure	_____
Diabetes	_____
Smoker	_____
Point Total	_____

Step 8 (determine CHD risk from point total)

CHD Risk	
Point Total	10 Yr CHD Risk
<-2	1%
-1	2%
0	2%
1	2%
2	3%
3	3%
4	4%
5	4%
6	5%
7	6%
8	7%
9	8%
10	10%
11	11%
12	13%
13	15%
14	16%
15	20%
16	24%
>17	>27%

Step 9 (compare to women of the same age)

Age (years)	Comparative Risk	
	Average Risk 10 Yr CHD	Low* 10 Yr CHD
30-34	<1%	<1%
35-39	1%	<1%
40-44	2%	2%
45-49	5%	3%
50-54	8%	5%
55-59	12%	7%
60-64	12%	8%
65-69	13%	8%
70-74	14%	8%

*Low risk was calculated for a woman the same age, normal blood pressure, total cholesterol: 160-199 mg/dL, HDL cholesterol 55 mg/dL, non-smoker, no diabetes

Tabela 2

Categoria de risco	Modificação dos estilos de vida	Fármacos	Objectivo	OBS
Alto Doença Coronária ou equivalentes (Risco a 10 anos > 20%)	≥ 100	≥ 100	< 100 (<70 nos doentes com risco muito alto)	Equivalentes Coronários incluem: Doença aterosclerótica (doença vascular periférica, aneurisma aorta, doença carotídea sintomática – AVC, AIT ou obstrução carotídea >50%) Diabetes Mellitus tipo 2
Moderado Alto Risco a 10 anos 10-20% >=2 factores de risco	≥ 130	≥ 130	< 130	
Moderado Risco a 10 anos < 10% >=2 factores de risco	≥ 130	≥ 160	< 130	
Baixo Risco ≤ 1 factor risco (risco a 10 anos < 10%)	≥ 160	≥ 190	< 160	

Nota: Antes de iniciar a terapêutica devem-se excluir causas secundárias de dislipidemias: Diabetes Mellitus, Hipotireoidismo, Insuficiência renal, Doença hepática Obstrutiva, Fármacos (corticoesteróides, esteróides anabólicos). Se se confirmarem, devem ser corrigidas e só depois introduzir terapêutica antilipidémica.

Crêterios de prescri o

A terapêutica farmacológica diminui o risco de doença coronária nos homens em 30% (preven o primária e secundária) – evidência A.

As estatinas são os agentes mais eficazes e melhor tolerados para o tratamento das dislipidemias. Por essa razão deverão ser consideradas como os fármacos de 1  linha, na maior parte dos casos.

1º critério: Tipo de dislipidemia

Tabela 3

Tipo Dislipidemia	Fármaco 1ª Escolha	OBS
↑ LDL	Estatina em monoterapia	
↑ LDL resistente a estatina em monoterapia	Estatina + (Ezetimibe ou Resinas) ou Estatina em altas doses	
↑ LDL + ↑ TG	<p>TG < 200 → Estatina</p> <p>200 ≤ TG < 500 <i>Risco baixo/médio</i> → Estatina + Dieta + exercício físico <i>Muito alto Risco</i> → Estatina + Fibratos ou Ác. Nicotínico</p> <p>TG ≥ 500 → Fibratos (se refractária associar Ác. Nicotínico)</p>	<p>Quando há hipertriglicidemia:</p> <p>1º Objectivo: ↓ LDL</p> <p>2º Objectivo: ↓ Colesterol não HDL → deve ser 30 mg/dl acima do valor de LDL a atingir</p> <p>Se TG ≥ 500 o 1º objectivo passa a ser o de prevenir pancreatite aguda</p> <p>Os fibratos são particularmente úteis em diabéticos e na insulino-resistência (como se observa no Sínd. Metabólico)</p>
↓ HDL (<40)	<p>Ácido Nicotínico é o que tem maior ↑ de HDL (15-35%)</p> <p>2ª opção: Fibratos</p>	<p>Tratamento é reservado para:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pessoas com Doença Coronária ou equivalentes - Síndrome Metabólico

Nota: Colesterol não HDL = LDL+VLDL

2º critério: Eficácia

A escolha da estatina deve basear-se na percentagem de redução do LDL que se pretende atingir. As doses equivalentes das 5 estatinas actualmente disponíveis estão descritas na Tabela 2:

Tabela 4

	20-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%
Atorvastatina	-	-	10	20	40	80
Fluvastatina	20	40	80	-	-	-
Lovastatina	10	20	40	80	-	-
Pravastatina	10	20	40	-	-	-
Rosuvastatina	-	-	-	5	10	20, 40
Sinvastatina	-	10	20	40	80	-

Quando a terapêutica farmacológica é usada em doentes com risco alto ou moderado alto é aconselhável que a sua intensidade seja suficiente para atingir entre 30 a 40% de redução do LDL.

3º critério: Farmacocinética

As estatinas diferem quanto às propriedades farmacológicas que podem ser úteis no momento de decidir qual a estatina a utilizar.

A pravastatina mais e a rosuvastatina, sinvastatina e lovastatina menos podem ser eliminadas com algum significado por via renal, pelo que se deve reduzir a dose na insuficiência renal.

No entanto, a atorvastatina e a fluvastatina não necessitam de ajustes de dose nessa situação .

A semi-vida da rosuvastatina e da atorvastatina é de 20h e todas as outras têm uma semi-vida de 1-4h. Como a síntese de colesterol é máxima entre a meia-noite e as 2:00 AM, as estatinas devem ser tomadas à noite.

Nos doentes polimedicados e nos doentes hipocoagulados deve-se preferir a pravastatina dado a ausência de interações mediadas pelo citocromo p450 e a sua menor percentagem de ligação às proteínas plasmáticas, evitando assim interações medicamentosas.

4º critério: Efeitos laterais

Não diferem significativamente entre estatinas. Os efeitos laterais mais graves associados ao uso de estatinas são:

- ◆ **Miopatia** (dose dependente): 0,01%
 - Raramente \uparrow CK $>$ 10x / limite superior normal (rabdomiólise)
 - É mais frequente:
 - Doses elevadas
 - Combinação com fármacos (gemfibrozil, ácido nicotínico, ciclosporina, digoxina, varfarina, macrólidos, antifúngicos)

- ◆ \uparrow **transaminases até 3x normal** (dose-dependente): 1-3%
 - Hepatotoxicidade grave é rara
 - Incidência de insuf. hepática 1/1 milhão pessoas/ano
 - Geralmente voltam ao normal com \downarrow dose ou interrupção do fármaco
 - Não há recorrência com readministração ou com administração de outra estatina

Factores que aumentam risco de miopatia: idade ($>$ 80 anos), insuficiência hepática ou renal, períodos peri-operatórios, doenças sistêmicas (especialmente Diabetes Mellitus)

tipo 2), baixa tamanho corporal, hipotiroidismo não tratado, alcoolismo.

Como regra geral, as estatinas podem-se associar a fármacos que aumentem o risco de rabdomiólise desde que a dose de estatina não ultrapasse 25% da sua dose máxima, o que seriam 10 mg de rosuvastatina e 20 mg de todas as outras. Se se pretender associar um fibrato deve-se evitar o gemfibrozil dado o risco de rabdomiólise ser maior. O fenofibrato é mais seguro neste aspecto.

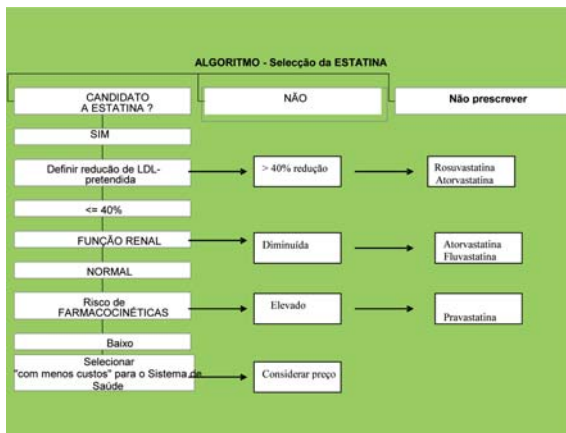
Desta forma, deve-se :

- ◆ Obter função hepática e CK antes de iniciar o tratamento
- ◆ Dosear transaminases 12 semanas após início do tratamento. Se valores normais e doente clinicamente assintomático, dosear anualmente
- ◆ Retirar estatina se \uparrow transaminases $> 3x$ limite superior do normal
- ◆ Se doente desenvolver sintomas musculares, dosear CK e compará-la com valor prévio ao início da terapêutica. Interromper a estatina se $CK > 10x$ /normal. Depois esperar que o doente fique assintomático e reintroduzir estatina mas com uma dose mais baixa.

Nota: Não devem ser utilizadas em mulheres grávidas ou em aleitamento

5º critério: Preço

Os preços das estatinas disponíveis variam consideravelmente, por isso devem-se escolher criteriosamente, tendo em atenção que não é necessário utilizar uma estatina capaz de reduzir o LDL em 50% mais cara, se o objectivo for apenas uma redução de 30% que poderá ser conseguido utilizando uma estatina mais acessível. Por outro lado, as associações (mais dispendiosas) devem reservar-se para os casos de resistência às estatinas em monoterapia ou intolerância às estatinas isoladas em doses elevadas.



Adesão terapêutica

- ◆ A má adesão dos doentes à terapêutica é um factor importante para a falta de sucesso no controlo da dislipidemia.

- ◆ Vários estudos mostram que é possível aumentar a adesão até 25% através:
 - Simplificação do esquema terapêutico
 - Educação/informação do doente
 - Aumentar cuidados ao doente (ex. consultas de reavaliação)
 - Intervenções comportamentais (ex. sessões de grupo)
 - Abordagem orientada por metas, especialmente quando há dificuldades na adesão

Seguimento

- ◆ Após intervenção de qualquer tipo, deve-se medir perfil lipídico após 6 semanas até se obterem os níveis desejados. Depois medir 1–2 x /ano (dependendo da aderência à terapêutica e do tipo de perfil lipídico)

- ◆ Deve-se sempre voltar a determinar perfil lipídico se:
 - Controlo Diabetes Mellitus piorar com o tempo
 - Prescrito novo fármaco anti-dislipidémico
 - Alteração do estado cardiovascular do doente
 - Aumento peso considerável
 - For identificado um novo factor de risco
 - Alteração inesperada adversa recente em qualquer um dos níveis lipídicos

- ◆ Referenciar ao especialista se :
 - Diabetes Mellitus não controlada
 - Dislipidemia refractária ao tratamento
 - Manifestação de Doença Coronária apesar de níveis lipídicos normais

Comissão de Farmácia e Terapêutica da Região Norte (CFTRN)

Pelo Despacho 2/95 de 16.07.1995, do Senhor Secretário de Estado da Saúde, foram criadas as Comissões de Farmácia e Terapêutica das Regiões de Saúde (CFTRN), sob a dependência das Administrações Regionais de Saúde (ARS).

De acordo com o legislado, as CFTRN seriam órgãos de apoio técnico dos Conselhos de Administração das ARS e desenvolveriam a sua actividade no âmbito do estudo da utilização e consumo do medicamento na correspondente região, a nível dos serviços prestadores de cuidados de saúde primários, sem prejuízo das competências atribuídas às Comissões de Farmácia e Terapêutica Hospitalares.

A CFTRN da ARS-Norte é constituída pelos seguintes elementos:

- 1. O Presidente do Conselho de Administração da ARS-Norte, Dr. Alcindo Maciel – Presidente da CFTRN**
- 2. Os Vogais do Conselho de Administração da ARS-Norte, Fernando Araújo e Pimenta Marinho**

3. Prof. Doutor António Sarmento

Licenciatura em Medicina, Doutoramento em Medicina (Ciências Fisiológicas e Farmacológicas); Agregação em Medicina Interna pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Chefe de Serviço da Carreira Médica Hospitalar; Especialista em Doenças Infecciosas; Especialista em Farmacologia Clínica; Sub-especialista em Medicina Intensiva; Competência em Emergência Médica; Director do Departamento de Cuidados Intensivos do Hospital Pedro Hispano; Presidente da Comissão de Farmácia e Terapêutica do Hospital Pedro Hispano; Membro Consultivo da Comissão de Controlo de Infecção do Hospital Pedro Hispano; Professor Catedrático da Escola de Ciências da Saúde da Universidade do Minho.

4. Prof. Doutor Manuel Joaquim Lopes Vaz da Silva

(indicado pela Ordem dos Médicos)

Licenciatura em Medicina, Doutoramento em Medicina (Ciências Fisiológicas e Farmacológicas); Professor Auxiliar de Medicina da Faculdade de Medicina do Porto; Especialista em Cardiologia; Especialista em Farmacologia Clínica; Especialista em Medicina Interna; Membro da: Comissão de Ética do HSJ, Comissão Técnica do Medicamento da Região Norte, Comissão de farmácia e Terapêutica do HSJ, Director Clínico da Unidade de Farmacologia Humana da Bial, Comissão Técnica do Medicamento do INFARMED, Grupo de Estudos de Terapêutica Cardiovascular da Sociedade Portuguesa de Cardiologia.

5. Prof. Doutor Carlos Manuel Magalhães Afonso

(indicado pela Ordem dos Farmacêuticos)

Licenciado e Doutorado pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Professor Auxiliar da Faculdade de Farmácia do Porto. Membro da Comissão da Farmacopeia Portuguesa. Membro da Sub-Comissão de Harmonização de Terminologias da Comissão da Farmacopeia Portuguesa.

6. Dr. Luís Filipe Ribeiro de Azevedo

Licenciatura em Medicina; Mestrado em Probabilidades e Estatística do Departamento de Estatística e Investigação Operacional da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa; Pós-Graduação pelo *Erasmus Medical Centre – Rotterdam, The Netherlands*: Métodos em Investigação Clínica e Análise de Decisão em Medicina; Avaliação de Tecnologias em Medicina e Economia da Saúde; Assistente da Licenciatura em Medicina pela Faculdade de Medicina do Porto; Docente em disciplinas de Metodologia da Investigação Científica e Bioestatística nos Mestrados da FMUP e FMDUP; Investigador da Unidade I&D da Fundação para a Ciência e Tecnologia, Centro de Investigação em Tecnologias e Sistemas de Informação em Saúde (CINTESIS); Membro e Consultor Científico da Unidade de Farmacovigilância do Norte.

7. Dr. Pedro Manuel Pinhal Neves Salazar Norton

Licenciatura em Medicina; Interno do internato Complementar de Medicina Geral e Familiar (Unidade de Saúde Familiar Oceanos da ULS Matosinhos). Pós-Graduação em Climatologia e Hidrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

8. Dr. Pedro Manuel Lourenço Campos

Licenciatura em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto; Técnico Superior (Ramo Farmácia) na ULS Matosinhos; Membro da Comissão de Farmácia e Terapêutica da ULS Matosinhos; Responsável pelas Áreas de Gestão de Stocks e Sistemas de Informação, dos Serviços Farmacêuticos da ULS Matosinhos; Pós-Graduação em Gestão pela Escola de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Económicas e Empresariais da Universidade Católica Portuguesa.

9. Dr. Tiago da Silva Pinto Teixeira

Licenciatura em Medicina; Interno Complementar de Infeciologia do Hospital Joaquim Urbano; Assistente de Farmacologia da Escola de Ciências da Saúde da Universidade do Minho.

10. Dr. Carlos Ribeiro

Responsável pelo Gabinete de Informática da ARS-Norte.

11. Dr. Fernando Tavares

Responsável pelo Gabinete de Estudos Planeamento da ARS-Norte.

IMPRESSÃO E ACABAMENTO
PAPELMUNDE