



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES
TERAPÊUTICAS DA DISLIPIDEMIA:
PREVENÇÃO DE EVENTOS
CARDIOVASCULARES E PANCREATITE

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

PROTOCOLO CLÍNICO E
DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA
DISLIPIDEMIA: PREVENÇÃO DE
EVENTOS CARDIOVASCULARES E
PANCREATITE

BRASÍLIA – DF
2020



2020 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: www.saude.gov.br/bvs.

Tiragem: 1ª edição – 2020 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde
Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
Espalanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2848
Site: <http://conitec.gov.br/>
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração:

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Comitê gestor:

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS
Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES

Grupo elaborador:

Bárbara Corrêa Krug – HAOC
Beatriz Antunes de Mattos – HAOC
Camila Francisca Tavares Chacarolli – CPCDT/DGITIS
Candice Beatriz Treter Gonçalves – HAOC
Emílio Hideyuki Moriguchi – HAOC
Haliton Alves de Oliveira Junior – HAOC
Paulo Dornelles Picon – HAOC
Rafael da Veiga Chaves Picon – HAOC

Revisão:

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT
Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
Sarah Nascimento Silva – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Projeto gráfico:

Gustavo Veiga e Lins

Projeto de Diagramação:

Fiocruz Brasília – Projeto ‘Apoio ao aprimoramento da gestão de tecnologias no SUS por meio da plataforma de tradução, intercâmbio e apropriação social do conhecimento’, financiado pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), através do Termo de Execução Descentralizada nº 43/2016.

Coordenação-geral do projeto de diagramação:

Jorge Otávio Maia Barreto

Coordenação dos subprojetos de diagramação:

Everton Nunes da Silva
Maria Sharmila Alina de Sousa
Viviane Cássia Pereira

Supervisão:

Clementina Corah Lucas Prado – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
Maria Inez Pordeus Gadelha – SAES/MS
Vânia Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE

Normalização:

Daniela Ferreira Barros da Silva – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia : prevenção de eventos cardiovasculares e Pancreatite [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2020.

36 p. : il.

Este Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas compreende o conteúdo da Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 8, de 30 de julho de 2019.

Modo de acesso: World Wide Web: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeuticas_dislipidemia.pdf
ISBN 978-85-334-2807-2

1. Protocolos clínicos. 2. Diretrizes terapêuticas. 3. Dislipidemias. I. Título.

CDU 616.1

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2020/0181

Título para indexação:

Clinical Practice Guidelines of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease and pancreatitis

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	4
2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)	5
3 DIAGNÓSTICO	6
4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	8
5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	9
6 CASOS ESPECIAIS	10
7 TRATAMENTO	10
7.1 Tratamento não medicamentoso	10
7.1.1 Terapia nutricional	10
7.1.2 Exercícios físicos	11
7.1.3 Tabagismo	11
7.2 Tratamento medicamentoso	11
7.2.1 Estatinas	11
7.2.2 Fibratos	13
7.2.3 Ácido nicotínico	14
7.2.4 Ezetimiba	14
7.2.5 Evolocumbe	15
7.2.6 Alirocumabe	16
7.3 Fármacos	17
7.4 Esquemas de administração	17
7.4.1 Estatinas	17
7.4.2 Fibratos	17
7.4.3 Ácido nicotínico	17
7.5 Tempo de tratamento - critérios de interrupção	18
7.6 Benefícios esperados	18
8 MONITORIZAÇÃO	19
9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR	19
10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)	19
REFERÊNCIAS	20
APÊNDICES	27
Apêndice A – Metodologia de busca e avaliação da literatura	28
Apêndice B – Escore de risco de Framingham	32
ANEXO – TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE	34

1 INTRODUÇÃO

A dislipidemia é um fator de risco cardiovascular relevante, pelo desenvolvimento da aterosclerose. Na aterogênese, o papel do colesterol total, particularmente o contido nas partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL, do Inglês *low density lipoproteins*), o LDL-C, foi constatado em uma série de estudos observacionais e experimentais das últimas décadas, passando por estudos pré-clínicos, patológicos, clínicos e genéticos, em diferentes populações. Os trabalhos iniciais relacionaram o colesterol total com doença arterial coronariana (DAC). Como o LDL-C corresponde à maior parte do colesterol total (60%-70% na população geral do Estudo de Framingham), a forte correlação entre colesterol total e DAC reflete a relação entre LDL-C e DAC, confirmada pelo *Framingham Heart Study* (1). Importantes trabalhos demonstraram o desenvolvimento de DAC nos pacientes sem doença prévia com níveis mais elevados de colesterol total ou LDL-C: o *Framingham Heart Study* (1), o *Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)* (2) e o *Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial* (3,4).

Evidências epidemiológicas contundentes relacionam baixos níveis de colesterol nas partículas de lipoproteínas de alta densidade (HDL, do Inglês *high density lipoproteins*), o HDL-C, com maior risco de morbimortalidade por DAC. Níveis elevados de HDL-C, por outro lado, se associam ao menor risco, sem aumentar o risco de morte por outras causas (1,5,6).

Apesar de as evidências serem menos expressivas, a elevação de triglicerídeos também se associa a risco de DAC. Duas meta-análises do final da década de 1990 relacionaram, de maneira independente, níveis elevados de triglicerídeos com DAC (7,8).

Os níveis de LDL-C apresentam correlação direta com o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares (9-12). Pode-se dizer que

não existe um valor normal de LDL-C, mas níveis desejáveis acima dos quais intervenções já demonstram benefícios. Atualmente, níveis de LDL-C maiores de 100 mg/dL parecem estar relacionados com maior risco do desenvolvimento de eventos ateroscleróticos; níveis menores de 100 mg/dL são considerados alvo terapêutico para a maioria dos indivíduos com risco cardiovascular elevado, não significando que tais níveis os isentem desse risco. Sendo as doenças cardiovasculares ateroscleróticas de etiologia multifatorial, a presença de outros fatores de risco (por exemplo, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, obesidade, diabetes melito, história familiar etc.) é considerada tão importante quanto os níveis de colesterol total ou de LDL-C, de maneira que, de acordo com a agregação desses fatores de risco, níveis diferentes de LDL-C são desejados como meta para tratamento, não havendo firme consenso sobre qual o valor de LDL para início ou alvo de tratamento (13). Situação clínica de particular aumento de risco é a hipercolesterolemia familiar, que resulta em grande elevação dos níveis de colesterol e aumento de doença cardíaca isquêmica prematura (12,14,15).

Outra situação clínica, não cardiovascular, associada à dislipidemia, particularmente à hipertrigliceridemia, é a pancreatite aguda. Níveis de triglicerídeos maiores do que 500 mg/dL podem precipitar ataques de pancreatite aguda, embora a patogênese da inflamação não seja clara (16). Um estudo estimou que hipertrigliceridemia foi a etiologia da pancreatite aguda entre 1,3%-3,8% dos casos de pancreatite (17).

Estudos observacionais de base populacional conduzidos no Brasil revelam prevalências de dislipidemia de 43% a 60% (18,19). Logo, dada sua elevada frequência na população ge-

ral, o diagnóstico e tratamento adequados da dislipidemia são majoritariamente de responsabilidade da Atenção Primária. Assim, a identificação da dislipidemia em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da dislipidemia. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice A**.

2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

E78.0 Hipercolesterolemia pura

E78.1 Hipertrigliceridemia pura

E78.2 Hiperlipidemia mista

E78.3 Hiperquilomicronemia

E78.4 Outras hiperlipidemias

E78.5 Hiperlipidemia não especificada

E78.6 Deficiências de lipoproteínas

E78.8 Outros distúrbios do metabolismo de lipoproteínas

3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de dislipidemia baseia-se na dosagem dos lipídios séricos: colesterol total, HDL-C e triglicerídeos. A dosagem direta do LDL-C não é necessária, podendo o cálculo ser feito por meio da fórmula de Friedewald [$\text{LDL-C} = (\text{colesterol total [CT]} - \text{HDL-C}) - (\text{triglicerídeos [TG]}/5)$], quando o valor dos triglicerídeos for inferior a 400 mg/dL. Para os casos em que o nível dos triglicerídeos for superior a 400 mg/dL, utiliza-se como critério o colesterol não HDL [não HDL-C = CT – HDL-C], cujo alvo é 30 mg/dL acima do alvo de LDL-C (isto é, para pacientes cujo LDL-C alvo for 100 mg/dL, o alvo de não HDL-C será 130 mg/dL) (9,10).

Para o diagnóstico e a detecção dos pacientes sob risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares, o primeiro passo é a identificação dos que já apresentam manifestação da doença (i.e., doença arterial coronariana e periférica, insuficiência cardíaca isquêmica, ataque isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral isquêmico). Esses pacientes têm elevado risco de novos eventos. Para os pacientes sem manifestação prévia da doença, o Escore de Risco de Framingham (ver o **Apêndice B**) é uma das ferramentas mais aceitas e utilizadas pela comunidade científica médica, apesar de algumas limitações, particularmente em pacientes jovens e doentes de diabetes melito (9,10,11). Em artigo de 2008, D'Agosti-

no *et al.* publicaram uma reanálise da coorte original do Estudo de Framingham, produzindo dois novos algoritmos, um para homens e outro para mulheres, de predição de doença cardiovascular (i.e., DAC, AVC, doença arterial periférica e insuficiência cardíaca) (20). Esses foram chamados de Escore de Risco Global (ERG) e endossados pela Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose de 2017 (11). Cabe salientar que o ERG não é uma ferramenta inteiramente nova, mas um refinamento do consagrado Escore de Risco de Framingham, que agregou valor preditivo ao escore original, equilibrando seus parâmetros e introduzindo algoritmos específicos para os sexos. O presente Protocolo recomenda o uso do ERG para a estratificação de risco, por sexo, de doença cardiovascular (20).

O diagnóstico de hipercolesterolemia familiar deve ser considerado se houver níveis muito elevados de colesterol (acima do percentil 90), presença de xantomas tendinosos, arco córneo em paciente com menos de 45 anos, xantomas tuberosos ou xantelasma em pacientes com menos de 25 anos e familiar de primeiro grau com as manifestações anteriores (15). Os critérios diagnósticos de hipercolesterolemia familiar definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (21) estão descritos no **Quadro 1**.

Quadro 1 – Critérios Diagnósticos de Hipercolesterolemia Familiar (OMS) (21)

Critérios	Pontos
História familiar	
Familiar de primeiro grau com doença aterosclerótica prematura (homens com menos de 55 anos e mulheres com menos de 60 anos). Familiar de primeiro grau com LDL-C acima do percentil 95.	1
Familiar de primeiro grau com xantoma tendinoso ou arco córneo. Criança (menores de 18 anos) com LDL-C acima do percentil 95.	2
História clínica	
Paciente com doença arterial coronariana prematura (homens com menos de 55 anos e mulheres com menos de 60 anos).	2
Paciente com doença arterial cerebral ou periférica prematura (homens com menos de 55 anos e mulheres com menos de 60 anos).	1
Exame físico	
Xantoma tendinoso	6
Arco córneo antes dos 45 anos	4
Exames laboratoriais	
LDL-C maiores ou iguais a 330 mg/dL	8
LDL-C entre 250 e 329 mg/dL	5
LDL-C entre 190 e 249 mg/dL	3
LDL-C entre 155 e 189 mg/dL	1
Mutação genética presente	8
Diagnóstico de hipercolesterolemia familiar é	
Definitivo com	Mais de 8 pontos
Provável com	6-8 pontos
Possível com	3-5 pontos

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo pacientes que apresentarem qualquer um dos critérios abaixo:

diabete melito em homens com idade superior a 45 anos e em mulheres com idade superior a 50 anos, com pelo menos um fator de risco cardiovascular maior (tabagismo, hipertensão arterial sistêmica ou história familiar em parente de primeiro grau de doença arterial coronariana precoce – antes dos 55 anos para homens e dos 65 anos para mulheres);

moderado a alto risco cardiovascular definido pelo Escore de Risco de Framingham com risco superior a 10% em 10 anos;

evidência clínica de doença aterosclerótica, entendendo-se como tal qualquer um dos itens abaixo:

Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) ou revascularização miocárdica prévios;

evidência de doença arterial coronariana por cineangiocoronariografia;

angina com evidência objetiva de isquemia miocárdica demonstrada por teste provocativo (por exemplo: ergometria, cintilografia miocárdica ou ecocardiografia de estresse);

isquemia cerebral em exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética de encéfalo);

história de acidente isquêmico transitório com evidência de aterosclerose em território carotídeo, à ultrassonografia ou arteriografia, ou endarterectomia prévia;

evidência de doença arterial periférica manifestada por claudicação intermitente ou história de revascularização.

diagnóstico definitivo de hiperlipidemia familiar, de acordo com Quadro 1.

Considerando que genfibrozila não pode ser usada em associação com estatinas pelo risco de rabdomiólise, serão incluídos para tratamento com o fibrato genfibrozila pacientes com qualquer um dos seguintes critérios:

intolerantes ou refratários ao tratamento com estatinas e com triglicerídeos acima de 200 mg/dL, HDL inferior a 40 mg/dL, refratários a tratamento dietético por pelo menos 3 meses e com confirmação laboratorial (pelo menos duas determinações de cada exame com duas semanas de intervalo);

intolerantes ou refratários ao tratamento com estatinas e com triglicerídeos acima de 500 mg/dL (objetivando prevenção de pancreatite).

Serão incluídos para tratamento com os fibratos (fenofibrato, ciprofibrato, etofibrato e bezafibrato) pacientes sem indicação de uso de estatinas e com triglicerídeos acima de 500 mg/dL (objetivando prevenção de pancreatite).

Serão incluídos para tratamento com ácido nicotínico somente pacientes com indicação de uso de estatinas, porém intolerantes ou com contraindicação a elas e que não preencham os critérios para uso de fibratos.

5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo pacientes que apresentarem uma das seguintes condições:

hipotireoidismo descompensado (TSH acima de 10 mcUI/mL);

gestantes ou mulheres em idade fértil que não estejam utilizando pelo menos dois métodos contraceptivos seguros ou que não adotem meio de contracepção definitiva;

doença hepática aguda ou crônica grave (como elevação das aminotransferases/transaminases mais de 3 vezes os valores normais, icterícia ou prolongamento do tempo de protrombina); ou

hipersensibilidade ou evento adverso prévio conhecido ao medicamento ou a qualquer componente da sua fórmula.

6 CASOS ESPECIAIS

Pacientes de muito alto risco cardiovascular (Escore de Risco de Framingham superior a 20% em 10 anos ou prevenção secundária com manutenção de fatores de risco maiores) podem ser considerados candidatos à terapia hipolipemiante agressiva com alta dose de estatina (até as doses máximas preconizadas neste Protocolo), mesmo na ausência de evidência de impacto sobre a mortalidade (9,11). Sugere-se que estes casos sejam avaliados em serviços da Atenção Terciária.

7 TRATAMENTO

O tratamento da dislipidemia tem por objetivo final a redução de eventos cardiovasculares, incluindo mortalidade, bem como a prevenção de pancreatite aguda associada à hipertrigliceridemia grave.

Tradicionalmente, o tratamento buscava atingir níveis de LDL abaixo de 100 mg/dL ou de triglicerídeos abaixo de 150 mg/dL (9,10); mais recentemente, a prioridade passou a ser a redução do risco cardiovascular do paciente. Vale dizer que, para se avaliar o risco cardiovascular do paciente, a busca de níveis de colesterol isoladamente já não é critério suficiente. Neste Protocolo, o risco cardiovascular do paciente é critério de inclusão no tratamento.

7.1 Tratamento não medicamentoso

Aspecto fundamental no tratamento da dislipidemia são as medidas não medicamentosas direcionadas não somente à redução dos níveis de lipídios séricos, mas também a outros fatores de risco cardiovascular.

A conduta não medicamentosa deve ser recomendada a todos os pacientes com dislipi-

Apesar da ausência de evidências clínicas contundentes de interações das estatinas que interferem no citocromo P450 com medicamentos antirretrovirais, algumas diretrizes recomendam o emprego preferencial de pravastatina ou atorvastatina por não interferirem nesta rota metabólica. Assim, a pravastatina, por ser a alternativa preferencial de menor custo, é a estatina de escolha para estes pacientes.

demia, incluindo, no mínimo, terapia nutricional, exercícios físicos e cessação do tabagismo.

7.1.1 Terapia nutricional

Está bem demonstrado que o aumento do consumo de gorduras totais associa-se à elevação da concentração plasmática de colesterol e à maior incidência de aterosclerose (1,9,11).

A quantidade de gorduras saturadas e de colesterol presentes nos alimentos influencia diferentemente os níveis lipídicos plasmáticos, em especial a colesterolemia. Para reduzir a ingestão de colesterol, deve-se diminuir o consumo de alimentos de origem animal, em especial carne gordurosa, vísceras, leite integral e seus derivados, embutidos, frios, pele de aves e gema de ovos. Recomenda-se a substituição parcial de ácidos graxos saturados por mono e poli-insaturados (11). Para diminuir o consumo de ácidos graxos saturados, aconselha-se a redução da ingestão de gordura animal (carnes gordurosas, leite e derivados), de polpa e leite de coco e de alguns óleos vegetais que contêm quantidades significativas de ácidos graxos sa-

turados, como os óleos de palma, de coco e de dendê (9-11). Também se recomenda a exclusão completa dos ácidos graxos trans da dieta¹¹.

Para a hipertrigliceridemia há duas condutas distintas, porém complementares. Para os pacientes com hiperquilomicronemia, geralmente com níveis de triglicerídeos acima de 1.000 mg/dL, situação associada a aumento do risco de pancreatite, recomenda-se reduzir a ingestão de gordura total da dieta (principalmente os óleos de cozinha e gorduras visíveis), e substituí-la, quando necessário, pela utilização de ácidos graxos de cadeia média que não entram na composição das quilomicras (11).

Para os pacientes com hipertrigliceridemia secundária, com valores de triglicerídeos geralmente abaixo de 1.000 mg/dL, comumente devido a excesso de ingestão de carboidratos, obesidade ou diabetes melito, recomendam-se restrição de carboidratos, dieta hipocalórica e hipoglicídica e compensação do diabetes, respectivamente, além da redução das gorduras da dieta e abstenção do consumo de álcool (9-11).

7.1.2 Exercícios físicos

Exercícios físicos são eficazes principalmente como coadjuvantes da dieta no tratamento da hipertrigliceridemia associada à obesidade. Devem ser adotados com frequência de 3-6 vezes/semana e prescrição média de 150 minutos/semana de exercícios leves a moderados. Atividades aeróbicas, exercícios contra resistência e de flexibilidade estão indicados. Pacientes assintomáticos dispensam avaliação médica prévia, devendo ser mantidos os medicamentos de uso corrente (9,11).

7.1.3 Tabagismo

O hábito de fumar pode estar associado à redução significativa dos níveis de HDL-C (11). O tabagismo deve ser combatido de forma agressiva. O tratamento inclui duas etapas:

abordagem cognitivo-comportamental e, se necessário, farmacoterapia.

O tratamento do tabagismo no Sistema Único de Saúde (SUS) é previsto no Programa Nacional de Controle do Tabagismo.

7.2 Tratamento medicamentoso

7.2.1 Estatinas

O grupo das estatinas foi o primeiro a apresentar evidência de benefício no tratamento da dislipidemia. O estudo conhecido por 4S (22), de 1994, foi o primeiro a demonstrar prevenção de eventos cardiovasculares e de morte com o tratamento da dislipidemia, tendo avaliado pacientes em prevenção secundária com níveis de colesterol elevado e de alto risco cardiovascular. Depois dele, vários trabalhos demonstraram benefícios em populações diferentes. Em prevenção secundária, destacam-se os clássicos 4S (22), CARE (23) e LIPID (24), que demonstraram redução na recorrência de infarto, morte coronariana, revascularização cardíaca e acidente cerebrovascular; em dois desses estudos, foi observada redução da mortalidade total. Em prevenção primária, destacam-se os estudos WOSCOPS (25) e AFCAPS/TexCAPS (26).

Várias publicações podem ser encontradas nos últimos anos, entre as quais meta-análises confirmando o benefício do uso das estatinas em várias populações diferentes (27-34). A mais recente meta-análise foi a de Chou R e colaboradores, publicada em 2016 (35). Tal meta-análise veio somente corroborar os dados já existentes a respeito do benefício do uso de estatinas na mortalidade, com benefício maior nas populações de mais alto risco cardiovascular.

Quanto a comparações entre as estatinas, uma publicação da *Oregon Health & Science University* (36), que avaliou os produtos disponíveis à época, concluiu que: faltam estudos comparando diretamente os produtos (*head-to-head*

comparison) em prevenção primária e, em prevenção secundária, altas doses de atorvastatina (80 mg/dia) foram superiores a doses usuais de pravastatina (40 mg/dia) em um estudo (37) e de atorvastatina (10 mg/dia) em outro (38).

As melhores e mais contundentes evidências no que se refere à prevenção de mortalidade com o tratamento da dislipidemia são disponíveis para sinvastatina (22,39) e pravastatina (23,24). A lovastatina apresenta evidência de benefício no que diz respeito a prevenção de infarto do miocárdio, revascularização, angina e desfecho combinado de infarto, angina e mortalidade cardiovascular (26). Em estudo de prevenção primária em pacientes hipertensos, a atorvastatina (10 mg/dia) reduziu desfechos cardiovasculares maiores, mas não demonstrou benefício em termos de mortalidade (40). Quando usada em altas doses, a atorvastatina (80 mg/dia) mostrou mais benefícios em pacientes pós-IAM comparada à sinvastatina (20 mg/dia), reduzindo eventos cardiovasculares maiores, sem alterar a mortalidade total (41).

Há um único estudo de prevenção primária em pacientes de risco intermediário (risco de eventos cardiovasculares de 10%-20% em 10 anos pelo Escore de Risco de Framingham), que avaliou desfechos primordiais com rosuvastatina (42). Esse estudo clínico randomizado incluiu homens acima de 50 anos e mulheres acima de 60 anos, sem história de eventos cardiovasculares ou diagnóstico de diabetes melito, com níveis de LDL-C acima de 130 mg/dL e de proteína-C reativa altamente sensível igual ou superior a 2 mg/l. A intervenção reduziu significativamente desfechos cardiovasculares maiores e mortalidade total *versus* placebo (43). Entretanto, esse estudo tem sido motivo de grande controvérsia no meio científico, desacreditado por alguns autores devido à finalização precoce sem uma definição *a priori* explícita dos critérios, incidência de eventos muito aquém do esperado e grande potencial de conflitos de interesse (43,44). Vale ressaltar também que, na

análise individual das estatinas, a rosuvastatina foi associada ao desenvolvimento de diabetes melito em meta-análise, com aumento de risco de 18% (IC 95%; 4%-33%) (45). Han e colaboradores realizaram análise *post-hoc* secundária do estudo ALLHAT-LLT, avaliando pacientes com mais de 65 anos de idade em prevenção primária. Neste estudo, a estatina utilizada foi a pravastatina na dose de 40 mg ao dia. Os autores não observaram diferença na mortalidade por todas as causas no final do seguimento de 6 anos, embora tenha ocorrido redução dos níveis de colesterol (46).

Três publicações mais recentes não avaliaram a eficácia das estatinas em desfechos primordiais: dois estudos avaliaram anticorpos monoclonais anti-PCSK9 (47,48) e um teve como desfecho distúrbios do sistema de condução (49). A mais recente publicação é a análise de seguimento de 20 anos do estudo WOSCOPS, sugerindo que o benefício da terapia é mantido no longo prazo (50). Ainda entre os artigos mais recentes, há o trabalho de Yusuf e colaboradores (51), um ensaio clínico randomizado que comparou rosuvastatina a placebo em pacientes com risco cardiovascular moderado. Esse estudo apresenta algumas limitações: financiamento do laboratório produtor do medicamento, inclusão somente dos pacientes que toleraram o uso do medicamento em um período pré-randomização (imputando um potencial viés de seleção) e o uso de desfechos compostos como desfechos primários. O primeiro desfecho primário foi composto de morte cardiovascular, infarto não fatal e acidente cerebrovascular não fatal e apresentou uma redução absoluta de 1,1% (NNT 90 por 5,6 anos). Quando esses desfechos foram avaliados isoladamente, o único que manteve diferença estatisticamente significativa foi acidente cerebrovascular, com diferença absoluta de 0,5% (NNT 200 por 5,6 anos). Quanto ao segundo desfecho primário do estudo, composto por parada cardiorrespi-

ratória reanimada, descompensação de insuficiência cardíaca e revascularização, novamente encontrou-se diferença entre os grupos no desfecho combinado (diferença absoluta de 1,3%, NNT 77 por 5,6 anos), diferença que somente manteve significância estatística para a taxa de revascularização (diferença absoluta de 0,4%, NNT 250 por 5,6 anos).

Apesar de alguns trabalhos sugerirem terapia hipolipemiante agressiva em pacientes de muito alto risco cardiovascular (9,52), as evidências são conflitantes. Os resultados da terapia agressiva (LDL-C alvo de 70 mg/dL) não demonstraram benefício sobre mortalidade geral ou mortalidade cardiovascular (52,53). Os estudos apontam para uma redução da incidência de IAM, mas também para uma maior taxa de eventos adversos, com elevação de enzimas hepáticas, miopatia, aumento da incidência de diabetes e abandono de tratamento (53-55). Outras evidências da falta de benefício da busca do LDL-C muito baixo são as apresentadas em artigos nos quais o uso de ezetimiba (fármaco já avaliado pela CONITEC e não incorporado no SUS), apesar de diminuir significativamente os níveis de colesterol, não mostra qualquer benefício clínico.

Assim sendo, os representantes da classe das estatinas com evidência inequívoca de benefício em desfechos primordiais tanto em homens quanto em mulheres (56) e que serão considerados por este Protocolo são: sinvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina e atorvastatina. O tratamento será baseado no paciente sob risco e não na busca do LDL-C alvo.

Com base nesta atualização, considera-se que não são necessárias mudanças nas recomendações de uso de estatinas no PCDT da Dislipidemia para prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite.

7.2.2 Fibratos

Apesar de comumente serem considerados uma única classe de medicamentos, os repre-

sentantes dos fibratos apresentam características e mecanismos de ação diferentes, não devendo ser tratados como efeito de classe, mas avaliados individualmente (57).

O benefício cardiovascular dos fibratos foi sugerido em estudos das décadas de 1980 e 1990. O *Helsinki Heart Study* (58), publicado em 1987, foi um Ensaio Clínico Randomizado que avaliou o uso de genfibrozila (600 mg, 2 vezes/dia) em homens com colesterol não HDL acima de 200 mg/dL. Nesse estudo, apesar de não ter ocorrido redução na mortalidade total, verificou-se diminuição de 34% na incidência de eventos cardiovasculares. O *VA-HIT* (59), publicado em 1999, corroborou os resultados do *Helsinki Heart Study*, com redução da incidência de infarto do miocárdio, de eventos cerebrovasculares e do desfecho combinado de infarto, acidente cerebrovascular e mortalidade.

Apesar desses estudos iniciais, meta-análises posteriores não demonstraram benefício cardiovascular desta classe de medicamentos. Studer e colaboradores (29) não observaram qualquer evidência de benefício, tendo sido obtido um risco relativo de 1,0 (IC 95%; 0,91-1,11) para mortalidade total, de 0,93 (IC 95%; 0,81-1,08) para mortalidade cardíaca e de 1,13 (IC 95%; 1,01-1,27) para mortalidade não cardíaca. No estudo de Abourbih e colaboradores (60), foi detectada prevenção de infartos não fatais, sem benefício sobre mortalidade.

Desta forma, com os trabalhos disponíveis, conclui-se que a genfibrozila está associada à redução de eventos cardiovasculares maiores em pacientes com hipercolesterolemia e naqueles com hipertrigliceridemia associada a baixos níveis de HDL (44). Os fibratos demonstraram benefícios na redução de eventos cardiovasculares maiores e coronarianos, apesar de não reduzirem a incidência de acidentes vasculares cerebrais, mortalidade total ou mortalidade cardiovascular (61).

A genfibrozila não pode ser usada em associação com estatinas pelo risco de rabdo-

miólise, logo, outros fibratos devem ser empregados em associação com estatinas (11). Em pacientes com triglicerídeos maiores que 500 mg/dL, com adesão a dieta e exercícios e em uso de estatinas, estas podem ser combinadas com fenofibrato para redução do risco de pancreatite aguda (11,62).

7.2.3 Ácido nicotínico

O benefício do ácido nicotínico foi sugerido no *Coronary Drug Project*, ECR desenvolvido entre 1966 e 1975, com a redução do risco de infarto do miocárdio (63). Em estudo de seguimento de longo prazo, após a fase randomizada, houve redução de mortalidade total e cardiovascular (NNT 17 e 21, respectivamente) (64).

No entanto, o estudo de Studer e colaboradores (26) encontrou uma razão de risco de 0,96 (IC 95%; 0,86-1,08) para o desfecho de mortalidade, sugerindo ausência de benefício. Já o estudo HPS2-THRIVE, que randomizou mais de 25 mil pacientes para receber niacina-laropiranto ou placebo, após um seguimento médio de 3,9 anos, demonstrou não haver benefício da terapia ativa na prevenção de desfechos cardiovasculares maiores (65).

Desta forma, o uso de ácido nicotínico neste Protocolo será considerado apenas para as situações em que o paciente tenha intolerância a estatinas e não preencha os critérios para uso de fibratos.

7.2.4 Ezetimiba

A meta-análise de Upadhyay e colaboradores (66) não avaliou o ezetimiba isoladamente, mas agrupou várias terapias hipolipemiantes em uma única análise conjunta. Também limitou a análise a pacientes com insuficiência renal crônica, restringindo a estes pacientes a aplicação dos resultados do estudo. Além disso, essa meta-análise apresentou taxa de inconsistência dos dados relativamente alta,

caracterizando uma heterogeneidade dos resultados dos estudos incluídos. Dos 18 ensaios clínicos incluídos, apenas 2 avaliaram a ezetimiba (67,68). O primeiro, de Landray e colaboradores (67), foi um estudo pequeno, com apenas 203 pacientes, que teve como desfecho o nível sérico de lípidos, não avaliando desfecho clínico. O segundo (68), conhecido pelo acrônimo de SHARP, randomizou 9.270 pacientes com insuficiência renal crônica (3.023 em terapia renal substitutiva) para associação de ezetimiba e sinvastatina comparada com placebo. Esse estudo demonstrou uma redução da incidência de eventos ateroscleróticos maiores no grupo tratado. Entretanto, não há como isolar o efeito do ezetimiba e da sinvastatina, uma vez que a comparação foi realizada entre a associação e o placebo.

Conforme resultado de um único ensaio clínico randomizado – IMPROVE-IT (69) e suas sub-análises (70,71), o uso de ezetimiba associado à sinvastatina em pacientes em fase aguda de síndrome coronária aguda é capaz de prevenir a ocorrência do desfecho composto de morte cardiovascular e evento cardiovascular maior (IAM, angina instável necessitando reospitalização, revascularização e AVE). Em 7 anos de seguimento houve redução de desfecho composto de 2% no grupo com ezetimiba (32,7% versus 34,7% – HR 0,936, IC 0,89 – 0,99). Tal diferença se deu às custas da redução de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico (AVE isquêmico) e necessidade de revascularização urgente após 30 dias da randomização. Em outra sub-análise deste estudo (72), ficou demonstrado que os pacientes de mais alto risco cardiovascular apresentaram benefício com o uso combinado de ezetimiba e sinvastatina, enquanto nos pacientes de mais baixo risco não houve benefício.

O estudo IMPROVE-IT apresenta algumas limitações metodológicas que potencializam a ocorrência de vieses, como o fato de ter tido a participação e o patrocínio do labo-

ratório produtor do medicamento em teste. Também chama a atenção uma taxa muito alta (42%) de descontinuação do tratamento que, no entanto, ocorreu em ambos os grupos. Ressalte-se ainda a significância limítrofe encontrada no estudo com intervalo de confiança de 0,99, além do fato de o número de pacientes ter sido recalculado e aumentado no transcorrer do estudo, caracterizando um menor tamanho de efeito do que o previsto. Salienta-se o questionável (NNT) de 50 para o desfecho primário composto em um horizonte temporal de 7 anos.

Na revisão sistemática de Lozano e colaboradores pelo *US Preventive Service Task Force* (73), a respeito de dislipidemia familiar, dois estudos avaliaram o uso de ezetimiba na terapêutica desses pacientes. Nenhum deles avaliou desfechos primordiais, como ocorrência de infarto ou morte e, sim, taxa de redução de colesterol. Um dos estudos (74) mostrou redução de LDL de 54% (-122,2 mg/dL) com o uso de ezetimiba e sinvastatina, comparado com redução de 38,1% (-4,7 mg/dL) no grupo que recebeu somente sinvastatina. No segundo estudo (75), ocorreu uma redução de 28% (-60 mg/dL) nos usuários de monoterapia com ezetimiba, comparada com alteração desprezível no grupo placebo.

Em função de haver apenas um ensaio clínico randomizado que avaliou desfecho clínico duro, com tamanho de efeito (NNT = 50) de relevância questionável, e em conformidade com recomendação de não incorporação da CONITEC (Portaria SCTIE/MS nº 34, de 29/08/2018), este Protocolo não preconiza a ezetimiba como terapia hipolipemiante (76,77).

Nova classe de medicamentos: Inibidores de Pró-Proteína Convertase Subtilisina/Quexina do tipo 9 (PCSK9)

7.2.5 Evolocumabe

O evolocumabe é um medicamento que foi registrado em abril de 2016 na ANVISA para tratamento da dislipidemia. A pesquisa na literatura a seu respeito encontrou 21 ensaios clínicos, sendo que nenhum abordou nem avaliou desfechos primordiais, como mortalidade. Os estudos iniciais encontrados são estudos de fase 1 e 2, com curto seguimento e nível de colesterol como desfecho (78-86).

Apenas um ensaio avaliou efeitos clínicos (47). Nesse estudo, 27.564 pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica e colesterol LDL acima de 70 mg/dL e já em uso de estatinas foram randomizados para evolocumabe (140 mg a cada 2 semanas ou 420 mg ao mês) ou placebo. No seguimento médio de 2,2 anos, os autores observaram uma redução de 15% (IC 8% a 21%) no desfecho composto de mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, hospitalização por angina instável ou revascularização coronariana. Esse estudo apresenta alguns potenciais vieses: o laboratório produtor foi patrocinador e colaborou com o desenho do estudo, bem como foi responsável pela coleta dos dados; a posologia do medicamento foi definida de acordo com a preferência do paciente (140 mg a cada 2 semanas ou 420 mg por mês), o que é algo pouco usual. Não ficou claro no estudo qual foi a dose mais utilizada do medicamento.

Um único estudo avaliou desfechos clinicamente relevantes sugerindo benefícios, sendo ainda estudo com potenciais vieses. O evolocumabe, entretanto, é um medicamento novo, o que faz com que a segurança em médio e longo prazos ainda não esteja completamente estabelecida. Além disso, há recomendação da CONITEC de não incorporação do evolocumabe para o tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigótica (87).

7.2.6 Alirocumabe

O alirocumabe também é um medicamento da classe dos inibidores da PCSK9 e foi registrado em agosto de 2016 na ANVISA para tratamento da dislipidemia. Foram realizados 22 estudos globais, incluindo mais de 29 mil pacientes em mais de 3 mil centros de pesquisa. A eficácia do alirocumabe foi investigada em dez estudos clínicos de fase 3, envolvendo a randomização de 5.296 pacientes com hipercolesterolemia (não familiar e familiar heterozigótica) ou dislipidemia mista (88-95).

O estudo ODYSSEY OUTCOMES, apresentado em março de 2018, avaliou desfechos clínicos do uso de alirocumabe (96). Nesse estudo, 18.924 pacientes com Síndrome Coronariana Aguda recente e colesterol LDL acima de 70 mg/dL já em uso das máximas doses toleradas de estatinas foram randomizados para alirocumabe (75 mg a cada 2 semanas, poden-

do a dose ser ajustada para atingir as metas entre 25-50 mg/dL de LDL-C) ou placebo. No seguimento médio de 2,8 anos, os autores observaram uma redução de 15% (IC 7% a 22%) no desfecho primário composto de mortalidade coronariana, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou hospitalização por angina instável. O uso de alirocumabe foi seguro e bem tolerado ao longo da duração do estudo e esteve associado com taxa menor de morte por todas as causas ($p=0,026$). Esse estudo apresenta alguns potenciais vieses: o laboratório produtor foi patrocinador e colaborou com o desenho do estudo, bem como foi responsável pela coleta dos dados.

Considerando a revisão da literatura acima a respeito do evolocumabe e do alirocumabe, concluiu-se que esses medicamentos apresentam um efeito redutor de LDL que parece ser significativo. Um único estudo avaliou desfechos clinicamente relevantes demonstrando benefícios para cada medicamento. Estes, entretanto, tratam-se de medicamentos muito novos – registrados no Brasil em 2016 – o que faz com que a segurança em médio e longo prazos ainda não esteja completamente estabelecida, particularmente para uso em saúde pública. Sugere-se, desta forma, que se aguarde maior tempo de experiência de uso desses medicamentos antes que sejam avaliados para incorporação no SUS.

7.3 Fármacos

Atorvastatina cálcica: comprimidos de 10, 20, 40 e 80 mg

Fluvastatina: cápsulas de 20 e 40 mg

Lovastatina: comprimidos de 10, 20 e 40 mg

Pravastatina sódica: comprimidos de 10, 20 e 40 mg

Sinvastatina: comprimidos de 10, 20 e 40 mg

Bezafibrato: comprimidos e drágeas de 200 mg e comprimidos de desintegração lenta de 400 mg

Ciprofibrato: comprimidos de 100 mg

Etofibrato: cápsulas de 500 mg

Fenofibrato: cápsulas de 200 mg e cápsulas de liberação retardada de 250 mg

Genfibrozila: comprimidos de 600 e 900 mg

Ácido nicotínico: comprimidos de 250, 500 e 750 mg

7.4 Esquemas de administração

7.4.1 Estatinas

Devem ser usadas via oral, em dose única diária preferencialmente à noite para se obter o efeito máximo. Os representantes destes grupos com suas doses mínimas e máximas encontram-se na **Tabela 1**.

7.4.2 Fibratos

Devem ser tomados preferencialmente em horário afastado das estatinas, quando estas forem usadas concomitantemente, para diminuir o risco de toxicidade, ou seja, pela

manhã. A genfibrozila nunca deve ser administrada concomitantemente ao uso de estatinas. Os representantes destes grupos com suas doses mínimas e máximas encontram-se na **Tabela 1**.

7.4.3 Ácido nicotínico

Utilizam-se 2 a 3 g/dia (início do efeito terapêutico com 1 a 2 g/dia), ajustados conforme o efeito ou a tolerância. Devido à baixa tolerância imediata a doses elevadas, inicia-se o tratamento com doses baixas (250 mg em dose única após o jantar), com aumento gradual a cada 2 a 4 semanas, até atingir a dose eficaz (ver Tabela 1).

Tabela 1 – Doses Iniciais e máximas dos medicamentos (97)

Medicamento	Dose inicial (mg)	Dose máxima (mg)
ESTATINAS		
Atorvastatina cálcica	10	80*
Fluvastatina	20	80
Lovastatina	20	80
Pravastatina sódica	20	40
Sinvastatina	20	80**
FIBRATOS		
Bezafibrato	200	400
Ciprofibrato	100	100
Etofibrato	500	500
Fenofibrato	200	250
Genfibrozila	600	1200
OUTROS		
Ácido Nicotínico	250	3.000
* Restrita a casos especiais, sendo 10 mg a dose usual.		
** 80 mg por dia se associa a risco aumentado de toxicidade.		

7.5 Tempo de tratamento – critérios de interrupção

O tratamento deve ser feito de modo contínuo. Mialgias durante o uso dos medicamentos, elevação de creatinofosfoquinase (CPK) 10 vezes acima do valor normal, aumento de aminotransferases/transaminases (AST-TGO/ALT-TGP) 3 vezes acima do valor normal ou o surgimento de contraindicações determinarão sua suspensão.

7.6 Benefícios esperados

1. Estatinas: prevenção de eventos cardiovasculares maiores, incluindo morte, IAM, acidente vascular cerebral e revascularização, entre outros.
2. Fibratos: prevenção de eventos cardiovasculares maiores quando utilizados em pacientes com hipertrigliceridemia associada a HDL baixo e prevenção de pancreatite aguda.
3. Ácido nicotínico: prevenção de eventos cardiovasculares maiores.

8 MONITORIZAÇÃO

Após iniciado o tratamento com estatinas objetivando a prevenção de eventos cardiovasculares, não se faz necessária monitorização de perfil lipídico, uma vez que o tratamento será contínuo. Para pacientes que utilizam outros medicamentos que não estatinas, apesar de utilidade questionável na avaliação prognóstica, a aferição do perfil lipídico pode ser feita anualmente com o intuito de dirimir dúvidas e aumentar o conhecimento e a adesão dos pacientes. Para pacientes cujo objetivo terapêutico é a prevenção de pancreatite secundária a hipertrigliceridemia, a monitorização sérica de triglicérides pode ser realizada semestralmente.

Para usuários de estatinas e fibratos, provas de função hepática (aminotransferases/transaminases) e muscular (CPK) devem ser reali-

zadas no início do tratamento, após 6 meses, e toda vez que for alterada a dose do medicamento ou forem associados outros fármacos que aumentem o risco de toxicidade. Em meta-análise de Guo e colaboradores, que avaliou a segurança da associação de fenofibrato a estatinas em pacientes não controlados com estatinas em monoterapia, observou-se maior taxa de elevação de aminotransferases/transaminases, porém sem diferença em eventos adversos graves ou que levassem a suspensão da terapia (98).

Uma meta-análise avaliou o risco de desenvolvimento de diabete com a terapia com niacina e observou um aumento de risco de 34% (IC 95% 21% a 49%), com um NNH de 43 pacientes tratados por 5 anos (99).

9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Deve-se cientificar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

REFERÊNCIAS

1. WILSON, P. W. *et al.* Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. **Circulation**, Baltimore, Md., v. 97, n. 18, p. 1837-1847, May 1998.
2. STAMLER, J.; WENTWORTH, D.; NEATON, J. D. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). **JAMA**, Chicago, v. 256, n. 20, p. 2823-2828, Nov. 1986.
3. THE LIPID Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. **JAMA**, Chicago, v. 251, n. 3, p. 351-364, Jan. 1984.
4. THE LIPID Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. **JAMA**, Chicago, v. 251, n. 3, p. 365-374, Jan. 1984.
5. GORDON, D. J. *et al.* High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. **Circulation**, Baltimore, Md., v. 79, n. 1, p. 8-15, Jan. 1989.
6. ABBOTT, R. D. *et al.* The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. **JAMA**, Chicago, v. 260, n. 23, p. 3456-3460, Dec. 1988.
7. AUSTIN, M. A.; HOKANSON, J. E.; EDWARDS, K. L. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. **The American Journal of Cardiology**, New York, v. 81, n. 4A, p. 7B-12B, Feb. 1998.
8. ASSMANN, G. *et al.* The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. **European Heart Journal**, London, v. 19, p. M8-M14, Oct. 1998. Suppl. M.
9. SPOSITO, A. C. *et al.* [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 88, p. 2-19, Apr. 2007. Suppl. 1.
10. GENEST, J. *et al.* 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations. **The Canadian Journal of Cardiology**, Oakville, Ont., v. 25, n. 10, p. 567-579, Oct. 2009.
11. ATUALIZAÇÃO da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. São Paulo: SBC, v. 109, n. 2, ago. 2017. Supl. 1.
12. EUROPEAN ASSOCIATION FOR CARDIOVASCULAR PREVENTION & REHABILITATION *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). **European Heart Journal**, London, v. 32, n. 14, p. 1769-1818, July 2011.
13. LEBENTHAL, Y. *et al.* Are treatment targets for hypercholesterolemia evidence based? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **Archives of Disease in Childhood**, London, v. 95, n. 9, p. 673-680, Sept. 2010.
14. GENEST, J. J. *et al.* Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. **Circulation**, Baltimore, Md., v. 85, n. 6, p. 2025-2033, June 1992.
15. GOLDBERG, A. C. *et al.* Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. **Journal of Clinical Lipidology**, New York, v. 5, n. 3, p. S1-S8, June 2011. Suppl.

16. VEGE, S. S. **Etiology of acute pancreatitis**. 2019. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/etiology-of-acute-pancreatitis>. Acesso em: 30 abr. 2018.
 17. FORTSON, M. R.; FREEDMAN, S. N.; WEBSTER, P. D. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. **The American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 90, n. 12, p. 2134-2139, Dec. 1995.
 18. GUS, I. *et al.* Variations in the Prevalence of Risk Factors for Coronary Artery Disease in Rio Grande do Sul-Brazil: A Comparative Analysis between 2002 and 2014. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 105, n. 6, p. 573-579, dez. 2015.
 19. GARCEZ, M. R. *et al.* Prevalence of dyslipidemia according to the nutritional status in a representative sample of São Paulo. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 103, n. 6, p. 476-484, dez. 2014.
 20. D'AGOSTINO, R. B. *et al.* General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. **Circulation**, Baltimore, Md., v. 117, n. 6, p. 743-753, Feb. 2008.
 21. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Familial hypercholesterolaemia (FH)**: report of a second WHO consultation, Geneva, 1998 Sept 4. Geneva: WHO, 1999. 42 p. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66346/WHO_HGN_FH_CONS_99.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 23 jul. 2020.
 22. RANDOMISED trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). **The Lancet**, London, v. 344, n. 8934, p. 1383-1389, Nov. 1994.
 23. SACKS, F. M. *et al.* The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 335, n. 14, p. 1001-1009, Oct. 1996.
 24. LONG-TERM INTERVENTION WITH PRAVASTATIN IN ISCHAEMIC DISEASE (LIPID) STUDY GROUP. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 339, n. 19, p. 1349-1357, Nov. 1998.
 25. SHEPHERD, J. *et al.* Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 16, v. 333, n. 20, p. 1301-1307, Nov. 1995.
 26. DOWNS, J. R. *et al.* Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. **JAMA**, Chicago, v. 279, n. 20, p. 1615-1622, May 1998.
 27. NAVANEETHAN, S. D. *et al.* HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 3, p. CD004289, July 2009.
 28. BAIGENT, C. *et al.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. **The Lancet**, London, v. 366, n. 9493, p. 1267-1278, Oct. 2005.
 29. STUDER, M. *et al.* Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 165, n. 7, p. 725-730, Apr. 2005.
 30. WALSH, J. M. E.; PIGNONE, M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. **JAMA**, Chicago, v. 291, n. 18, p. 2243-2252, May 2004.
 31. WANG, C-P. *et al.* Differential effects of metformin on age related comorbidities in older men with type 2 diabetes. **Journal of Diabetes and its Complications**, New York, v. 31, n. 4, p. 679-686, Apr. 2017.
-

32. NAVANEETHAN, S. D. *et al.* HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 2, p. CD007784, Apr. 2009.
 33. TONELLI, M. *et al.* Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. **CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne**, Ottawa, v. 183, n. 16, p. E1189-1202, Nov. 2011.
 34. CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS' (CTT) COLABORATION. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. **The Lancet**, London, v. 380, n. 9841, p. 581-590, Aug. 2012.
 35. CHOU, R. *et al.* Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. **JAMA**, Chicago, v. 316, n. 19, p. 2008-2024, Nov. 2016.
 36. HELFAND, M.; CARSON, S.; KELLEY, C. **Drug Class Review on HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins): Final Report Update 4**. Portland: Oregon Health & Science University, 2006. Disponível em: https://www.ohsu.edu/sites/default/files/2019-01/Statins_final-report_update-4_AUG_06.pdf. Acesso em: 23 jul. 2020.
 37. CANNON, C. P. *et al.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 350, n. 15, p. 1495-1504, Apr. 2004.
 38. LAROSA, J. C. *et al.* Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 352, n. 14, p. 1425-1435, Apr. 2005.
 39. HEART PROTECTION STUDY COLLABORATIVE GROUP. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. **The Lancet**, London, v. 360, n. 9326, p. 7-22, July 2002.
 40. SEVER, P. S. *et al.* Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. **The Lancet**, London, v. 361, n. 9364, p. 1149-1158, Apr. 2003.
 41. PEDERSEN, T. R. *et al.* High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. **JAMA**, Chicago, v. 294, n. 19, p. 2437-2445, Nov. 2005.
 42. RIDKER, P. M. *et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 359, n. 21, p. 2195-2207, Nov. 2008.
 43. LORGERIL, M. de *et al.* Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin-JUPITER controversy: a critical reappraisal. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 170, n. 12, p. 1032-1036, June 2010.
 44. KAUL, S.; MORRISSEY, R. P.; DIAMOND, G. A. By Jove! What is a clinician to make of JUPITER? **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 170, n. 12, p. 1073-1077, June 2010.
 45. SATTAR, N. *et al.* Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. **The Lancet**, London, v. 375, n. 9716, p. 735-742, Feb. 2010.
 46. HAN, B. H. *et al.* Effect of Statin Treatment vs Usual Care on Primary Cardiovascular Prevention Among Older Adults: The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial. **JAMA Internal Medicine**, Chicago, v. 177, n. 7, p. 955-965, July 2017.
-

47. SABATINE, M. S. *et al.* Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 376, n. 18, p. 1713-1722, May 2017.
 48. RIDKER, P. M. *et al.* Evaluating bococizumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on lipid levels and clinical events in broad patient groups with and without prior cardiovascular events: Rationale and design of the Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of vascular Events (SPIRE) Lipid Lowering and SPIRE Cardiovascular Outcomes Trials. **American Heart Journal**, Saint Louis, Mo., v. 178, p. 135-144, Aug. 2016.
 49. DEWLAND, T. A. *et al.* Effect of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) on Conduction System Disease. **JAMA Internal Medicine**, Chicago, v. 176, n. 8, p. 1085-1092, Aug. 2016.
 50. VALLEJO-VAZ, A. J. *et al.* Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease Among Men With Primary Elevations of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels of 190 mg/dL or Above: Analyses From the WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) 5-Year Randomized Trial and 20-Year Observational Follow-Up. **Circulation**, Baltimore, Md., v. 136, n. 20, p. 1878-1891, Nov. 2017.
 51. YUSUF, S. *et al.* Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 374, n. 21, p. 2021-2031, May 2016.
 52. CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS' (CTT) COLABORATION. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. **The Lancet**, London, v. 376, n. 9753, p. 1670-1681, Nov. 2010.
 53. MILLS, E. J. *et al.* Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. **European Heart Journal**, London, v. 32, n. 11, p. 1409-1415, June 2011.
 54. STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF ADDITIONAL REDUCTIONS IN CHOLESTEROL AND HOMOCYSTEINE (SEARCH) COLLABORATIVE GROUP. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. **The Lancet**, London, v. 376, n. 9753, p. 1658-1669, Nov. 2010.
 55. PREISS, D. *et al.* Risk of incidente diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a metaanalysis. **JAMA**, Chicago, v. 305, n. 24, p. 2556-2564, June 2011.
 56. KOSTIS, W. J. *et al.* Meta-analysis of statin effects in women versus men. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 59, n. 6, p. 572-582, Feb. 2012.
 57. BRUNTON, L. L.; KNOLLMANN, B. C.; HILAL-DANDAN, R. (org.). **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 13th ed. New York: McGraw Hill Medical, 2018.
 58. FRICK, M. H. *et al.* Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 317, n. 20, p. 1237-1245, Nov.1987
 59. RUBINS, H. B. *et al.* Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 341, n. 6, p. 410-418, Aug. 1999.
 60. ABOURBIH, S. *et al.* Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. **The American Journal of Medicine**, New York, v. 122, n. 10, p. 962.e1-962.e8, Oct. 2009.
-

61. JUN, M. *et al.* Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, London, v. 375, n. 9729, p. 1875-1884, May 2010.
 62. TSUANG, W. *et al.* Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. **The American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 104, n. 4, p. 984-991, Apr. 2009.
 63. CLOFIBRATE and niacin in coronary heart disease. **JAMA**, Chicago, v. 231, n. 4, p. 360-381, Jan. 1975.
 64. CANNER, P. L. *et al.* Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 8, n. 6, p. 1245-1255, Dec. 1986.
 65. HPS2-THRIVE COLLABORATIVE GROUP. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. **The American Journal of Medicine**, New York, v. 371, n. 3, p. 203-212, July 2014.
 66. UPADHYAY, A. *et al.* Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 157, n. 4, p. 251-262, Aug. 2012.
 67. LANDRAY, M. *et al.* The second United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-II) Study: a randomized controlled study of the biochemical safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy among patients with CKD. **American Journal of Kidney Diseases: the official journal of the National Kidney Foundation**, New York, v. 47, n. 3, p. 385-395, Mar. 2006.
 68. BAIGENT, C. *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. **The Lancet**, London, v. 377, n. 9784, p. 2181-2192, June 2011.
 69. CANNON, C. P. *et al.* Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 372, n. 25, p. 2387-2397, June 2015.
 70. BOHULA, E. A. *et al.* Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. **Circulation**, Baltimore, Md., v. 132, n. 13, p. 1224-1233, Sept. 2015.
 71. MURPHY, S. A. *et al.* Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 67, n. 4, p. 353-361, Feb. 2016.
 72. BOHULA, E. A. *et al.* Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Prevention. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 69, n. 8, p. 911-921, Feb. 2017.
 73. LOZANO, P. *et al.* Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Familial Hypercholesterolemia: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. **JAMA**, Chicago, v. 316, n. 6, p. 645, Aug. 2016.
 74. VAN DER GRAAF, A. *et al.* Efficacy and Safety of Coadministration of Ezetimibe and Simvastatin in Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 52, n. 17, p. 1421-1429, Oct. 2008.
 75. KUSTERS, D. M. *et al.* Efficacy and Safety of Ezetimibe Monotherapy in Children with Heterozygous Familial or Nonfamilial Hypercholesterolemia. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, MO, v. 166, n. 6, p. 1377-1384.e1-3, June 2015.
-

76. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Ezetimiba no tratamento da dislipidemia**. Brasília, DF: MS, 2018. 46 p. (Relatório de Recomendação). Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_Ezetimiba_Dislipidemias_CP17_2018.pdf. Acesso em: 24 jul. 2020.
77. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 34, de 28 de agosto de 2018. Torna pública a decisão de não incorporar o ezetimiba no tratamento da dislipidemia no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, n. 167, p. 37, 29 ago. 2018.
78. RAAL, F. J. *et al.* Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 63, n. 13, p. 1278-1288, Apr. 2014.
79. DESAI, N. R. *et al.* AMG 145, a monoclonal antibody against PCSK9, facilitates achievement of national cholesterol education program-adult treatment panel III low-density lipoprotein cholesterol goals among high-risk patients: an analysis from the LAPLACE-TIMI 57 trial (LDL-C assessment with PCSK9 monoclonal antibody inhibition combined with statin therapy-thrombolysis in myocardial infarction 57). **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 63, n. 5, p. 430-433, Feb. 2014.
80. STEIN, E. A. *et al.* Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. **Circulation**, Baltimore, Md., v. 128, n. 19, p. 2113-2120, Nov. 2013.
81. DESAI, N. R. *et al.* AMG145, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin kexin type 9, significantly reduces lipoprotein(a) in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy: na analysis from the LDL-C Assessment with Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined with Statin Therapy (LAPLACE)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 57 trial. **Circulation**, Baltimore, Md., v. 128, n. 9, p. 962-969, Aug. 2013.
82. GIUGLIANO, R. P. *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. **The Lancet**, London, v. 380, n. 9858, p. 2007-2017, Dec. 2012.
83. KOREN, M. J. *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 2 study. **The Lancet**, London, v. 380, n. 9858, p. 1995-2006, Dec. 2012.
84. RAAL, F. *et al.* Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. **Circulation**, Baltimore, Md., v. 126, n. 20, p. 2408-2417, Nov. 2012.
85. SULLIVAN, D. *et al.* Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. **JAMA**, Chicago, v. 308, n. 23, p. 2497-2506, Dec. 2012.
-

86. DIAS, C. S. *et al.* Effects of AMG 145 on low-density lipoprotein cholesterol levels: results from 2 randomized, doubleblind, placebo-controlled, ascending-dose phase 1 studies in healthy volunteers and hypercholesterolemic subjects on statins. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 60, n. 19, p. 1888-1898, Nov. 2012.
87. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Evolucumabe para tratamento de pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica**. Brasília, DF: MS, 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_Evolucumabe_CP01_2018.pdf. Acesso em: 12 set. 2018.
88. FARNIER, M. *et al.* Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. **Atherosclerosis**, Amsterdam, v. 244, p. 138-146, Jan. 2016.
89. BAYS, H. *et al.* Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 100, n. 8, p. 3140-3148, Aug. 2015.
90. ROTH, E. M. *et al.* Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial. **International Journal of Cardiology**, Amsterdam, v. 176, n. 1, p. 55-61, Sept. 2014.
91. CANNON, C. P. *et al.* Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. **European Heart Journal**, London, v. 36, n. 19, p. 1186-1194. May 2015.
92. KEREIAKES, D. J. *et al.* Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. **American Heart Journal**, St. Louis, MO, v. 169, n. 6, p. 906-915.e13, June 2015.
93. KASTELEIN, J. J. P. *et al.* ODYSSEY FHI and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. **European Heart Journal**, London, v. 36, n. 43, p. 2996-3003, Nov. 2015.
94. ROBINSON, J. G. *et al.* Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 372, n. 16, p. 1489-1499, Apr. 2015.
95. GINSBERG, H. N. *et al.* Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. **Cardiovascular Drugs and Therapy**, Norwell, MA, v. 30, n. 5, p. 473-483, Oct. 2016.
96. JUKEMA, J. W. *et al.* Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 74, n. 9, p. 1167-1176, Sept. 2019.
97. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Bulário eletrônico**. Brasília, DF: Anvisa, c2007. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 19 maio 2019.
98. GUO, J. *et al.* Meta-analysis of safety of the coadministration of statin with fenofibrate in patients with combined hyperlipidemia. **The American Journal of Cardiology**, New York, v. 110, n. 9, p. 1296-1301, Nov. 2012.
99. GOLDIE, C. *et al.* Niacin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. **Heart**, London, v. 102, n. 3, p. 198-203, Feb. 2016.
-

A person in a white lab coat is shown from the chest down, holding a stethoscope in their right hand and a pen in their left hand. They are standing over a clipboard on a wooden desk. In the foreground, a stethoscope and a brown bottle are visible on the desk. The word "APÊNDICES" is overlaid in the center of the image.

APÊNDICES

Apêndice A – Metodologia de busca e avaliação da literatura

Levantamento de informações para planejamento da reunião com os especialistas

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sítio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e órteses, próteses e materiais do SUS (SigTAP) e o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de Dislipidemia vigente para identificação das tecnologias disponíveis e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas.

A partir das consultas realizadas foi possível identificar:

- O tratamento no SUS segue o orientado no PCDT Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite, conforme a Portaria SAS/MS nº. 200, de 25 de fevereiro de 2013.
- Os medicamentos atualmente disponíveis são: atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, sinvastatina, bezafibrato, ciprofibrato, etofibrato, fenofibrato, genfibrozila e ácido nicotínico.
- Não há solicitação de nenhuma nova tecnologia na CONITEC.

Reunião com especialistas

Foi realizada reunião com o consultor especialista e metodologistas do comitê elaborador dos PCDT, na qual foram apresentados os resultados do levantamento de informações realizado pelos metodologistas. Os consultores especialistas indicaram a necessidade de avaliação de inclusão de ezetimiba.

Sendo assim, foi estabelecido que o Protocolo se destina a pacientes com dislipidemia, de ambos os sexos, sem restrição de idade, e tem por objetivo revisar práticas diagnósticas e terapêuticas a partir da data da busca do PCDT vigente.

Buscas na literatura para atualização do pcdt

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente foi realizada busca na literatura sobre **intervenções terapêuticas** definidas pela pergunta PICO estabelecida no **Quadro A**.

Quadro A – Pergunta PICO – intervenções terapêuticas

População	Pacientes com dislipidemia
Intervenção	Tratamento clínico
Comparação	Sem restrição de comparadores
Desfechos	Segurança e eficácia – mortalidade total e cardiovascular; pancreatite
Tipos de estudos	Meta-análises e ensaios clínicos

Fonte: Autoria própria.

A seleção dos artigos levou em considerações os seguintes critérios de inclusão:

- Publicados em periódicos de alto impacto ou prestígio a partir de 1º de setembro de 2012.

O **Quadro B** apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados. Os artigos relacionados ao medicamento ezetimiba foram avaliados em parecer técnico científico (PTC) submetido à CONITEC, que deliberou pela sua não incorporação.

Quadro B – Buscas sobre intervenções terapêuticas: meta-análises

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 22/05/2018	((“dyslipidemias”[MeSH Terms] OR “dyslipidemias”[All Fields]) OR (“hyperlipidaemia”[All Fields] OR “hyperlipidemias”[MeSH Terms] OR “hyperlipidemias”[All Fields] OR “hyperlipidemia”[All Fields]) OR (“hypercholesterolaemia”[All Fields] OR “hypercholesterolemia”[MeSH Terms] OR “hypercholesterolemia”[All Fields]) OR (“hypertriglyceridaemia”[All Fields] OR “hypertriglyceridemia”[MeSH Terms] OR “hypertriglyceridemia”[All Fields]) OR (“hyperlipoproteinaemia”[All Fields] OR “hyperlipoproteinemias”[MeSH Terms] OR “hyperlipoproteinemias”[All Fields] OR “hyperlipoproteinemia”[All Fields]) OR (“hypolipoproteinaemia”[All Fields] OR “hypolipoproteinemias”[MeSH Terms] OR “hypolipoproteinemias”[All Fields] OR “hypolipoproteinemia”[All Fields])) AND ((“antilipemic agents”[All Fields] OR “hypolipidemic agents”[Pharmacological Action] OR “hypolipidemic agents”[MeSH Terms] OR (“hypolipidemic”[All Fields] AND “agents”[All Fields]) OR “hypolipidemic agents”[All Fields] OR (“antilipemic”[All Fields] AND “agents”[All Fields]) OR “antilipemic agents”[All Fields]) OR (“anticholesteremic agents”[Pharmacological Action] OR “anticholesteremic agents”[MeSH Terms] OR (“anticholesteremic”[All Fields] AND “agents”[All Fields]) OR “anticholesteremic agents”[All Fields]) OR (hydroxymethylglutarylcoa[All Fields] AND (“oxidoreductases”[MeSH Terms] OR “oxidoreductases”[All Fields] OR “reductase”[All Fields]) AND (“antagonists and inhibitors”[Subheading] OR (“antagonists”[All Fields] AND “inhibitors”[All Fields]) OR “antagonists and inhibitors”[All Fields] OR “inhibitors”[All Fields])) OR (“lovastatin”[MeSH Terms] OR “lovastatin”[All Fields]) OR (“simvastatin”[MeSH Terms] OR “simvastatin”[All Fields]) OR (“pravastatin”[MeSH Terms] OR “pravastatin”[All Fields]) OR (“atorvastatin calcium”[MeSH Terms] OR (“atorvastatin”[All Fields] AND “calcium”[All Fields]) OR “atorvastatin calcium”[All Fields] OR “atorvastatin”[All Fields]) OR (“rosuvastatin calcium”[MeSH Terms] OR (“rosuvastatin”[All Fields] AND “calcium”[All Fields]) OR “rosuvastatin calcium”[All Fields] OR “rosuvastatin”[All Fields]) OR (“fluvastatin”[Supplementary Concept] OR “fluvastatin”[All Fields])) AND (“mortality”[Subheading] OR “mortality”[All Fields] OR “mortality”[MeSH Terms]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND (“2012/09/01”[PDAT] : “3000/12/31”[PDAT]) AND jsubsetaim[text])	19	Incluídos: 8 Excluídos: 11 - 2 não estudaram a população de interesse; - 1 estudo sem resultados publicados; - 1 não é ensaio clínico nem meta-análise; - 6 não avaliaram intervenção de interesse; - 1 não avaiou desfecho de interesse.

Continua

Continuação

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 22/05/2018	((“dyslipidemias”[MeSH Terms] OR “dyslipidemias”[All Fields]) OR (“hyperlipidaemia”[All Fields] OR “hyperlipidemias”[MeSH Terms] OR “hyperlipidemias”[All Fields] OR “hyperlipidemia”[All Fields]) OR (“hypercholesterolaemia”[All Fields] OR “hypercholesterolemia”[MeSH Terms] OR “hypercholesterolemia”[All Fields]) OR (“hypertriglyceridaemia”[All Fields] OR “hypertriglyceridemia”[MeSH Terms] OR “hypertriglyceridemia”[All Fields]) OR (“hyperlipoproteinaemia”[All Fields] OR “hyperlipoproteinemias”[MeSH Terms] OR “hyperlipoproteinemias”[All Fields] OR “hyperlipoproteinemia”[All Fields]) OR (“hypolipoproteinemias”[MeSH Terms] OR “hypolipoproteinemias”[All Fields])) AND ((“clofibrate”[MeSH Terms] OR “clofibrate”[All Fields]) OR (“bezafibrate”[MeSH Terms] OR “bezafibrate”[All Fields]) OR (“gemfibrozil”[MeSH Terms] OR “gemfibrozil”[All Fields]) OR (“fenofibrate”[MeSH Terms] OR “fenofibrate”[All Fields] OR “procetofen”[All Fields]) OR (“fenofibrate”[MeSH Terms] OR “fenofibrate”[All Fields]) OR (“clofibric acid”[MeSH Terms] OR “clofibric”[All Fields]) AND “acid”[All Fields]) OR “clofibric acid”[All Fields]) OR (“etofibrate”[Supplementary Concept] OR “etofibrate”[All Fields]) OR (“ciprofibrate”[Supplementary Concept] OR “ciprofibrate”[All Fields])) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND (“2012/09/01”[PDAT] : “3000/12/31”[PDAT]) AND jsubsetaim[text])	2	Incluídos: 2
Medline (via PubMed) Data da busca: 22/05/2018	((“dyslipidemias”[MeSH Terms] OR “dyslipidemias”[All Fields]) OR (“hyperlipidaemia”[All Fields] OR “hyperlipidemias”[MeSH Terms] OR “hyperlipidemias”[All Fields] OR “hyperlipidemia”[All Fields]) OR (“hypercholesterolaemia”[All Fields] OR “hypercholesterolemia”[MeSH Terms] OR “hypercholesterolemia”[All Fields]) OR (“hypertriglyceridaemia”[All Fields] OR “hypertriglyceridemia”[MeSH Terms] OR “hypertriglyceridemia”[All Fields]) OR (“hyperlipoproteinaemia”[All Fields] OR “hyperlipoproteinemias”[MeSH Terms] OR “hyperlipoproteinemias”[All Fields] OR “hyperlipoproteinemia”[All Fields]) OR (“hypolipoproteinemias”[MeSH Terms] OR “hypolipoproteinemias”[All Fields])) AND (“niacin”[MeSH Terms] OR “niacin”[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND (“2012/09/01”[PDAT] : “3000/12/31”[PDAT]) AND jsubsetaim[text])	8	Incluído: 1 Excluídos: 7 - 4 não avaliaram desfecho de interesse; - 2 não avaliaram intervenção de interesse; - 1 não avaliou população de interesse.

Continua

Conclusão

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 22/05/2018	((“dyslipidemias”[MeSH Terms] OR “dyslipidemias”[All Fields]) OR (“hyperlipidaemia”[All Fields] OR “hyperlipidemias”[MeSH Terms] OR “hyperlipidemias”[All Fields] OR “hyperlipidemia”[All Fields]) OR (“hypercholesterolaemia”[All Fields] OR “hypercholesterolemia”[MeSH Terms] OR “hypercholesterolemia”[All Fields]) OR (“hypertriglyceridaemia”[All Fields] OR “hypertriglyceridemia”[MeSH Terms] OR “hypertriglyceridemia”[All Fields]) OR (“hyperlipoproteinaemia”[All Fields] OR “hyperlipoproteinemias”[MeSH Terms] OR “hyperlipoproteinemias”[All Fields] OR “hyperlipoproteinemia”[All Fields]) OR (“hypolipoproteinaemia”[All Fields] OR “hypolipoproteinemias”[MeSH Terms] OR “hypolipoproteinemias”[All Fields] OR “hypolipoproteinemia”[All Fields])) AND (“evolocumab”[Supplementary Concept] OR “evolocumab”[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND (“2012/09/01”[PDAT] : “3000/12/31”[PDAT]) AND jsubsetaim[text])	19	Incluído: 1 Excluídos: 18 - 18 não avaliaram desfechos clínicos relevantes.
Embase Data da busca: 22/05/2018	(‘dyslipidemias’/exp OR dyslipidemias OR ‘hyperlipidemia’/exp OR hyperlipidemia OR ‘hypercholesterolemia’/exp OR hypercholesterolemia OR ‘hypertriglyceridemia’/exp OR hypertriglyceridemia OR ‘hyperlipoproteinemia’/exp OR hyperlipoproteinemia OR ‘hypolipoproteinemia’/exp OR hypolipoproteinemia) AND ((antilipemic AND agents OR anticholesteremic) AND agents OR ‘hydroxymethylglutarylcoa reductase inhibitors’ OR ‘lovastatin’/exp OR lovastatin OR ‘simvastatin’/exp OR simvastatin OR ‘pravastatin’/exp OR pravastatin OR ‘atorvastatin’/exp OR atorvastatin OR ‘rosuvastatin’/exp OR rosuvastatin OR ‘fluvastatin’/exp OR fluvastatin) AND (‘mortality’/exp OR mortality) AND ([meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim) AND [1-9-2012]/sd AND ([meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [priority journals]/lim	17	Incluídos: 4 Excluídos: 13 - 5 não avaliaram desfechos duros; - 2 não estudaram a população de interesse; - 3 não são ensaio clínico nem meta-análise; - 3 não avaliaram intervenção de interesse.
Embase Data da busca: 22/05/2018	(dyslipidemias OR hyperlipidemia OR hypercholesterolemia OR hypertriglyceridemia OR hyperlipoproteinemia OR hypolipoproteinemias) AND ((clofibrate OR bezafibrate OR gemfibrozil OR procetofen OR fenofibrate OR clofibric) AND acid OR etofibrate OR ciprofibrate) AND ([meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [1-9-2012]/sd AND [priority journals]/lim	11	Incluídos: 2 Excluídos: 9 - 1 não avaliou a população de interesse; - 1 não avaliou desfecho de interesse; - 6 não avaliaram desfechos duros; - 1 não avaliou intervenção de interesse.
Embase Data da busca: 22/05/2018	(dyslipidemias OR hyperlipidemia OR hypercholesterolemia OR hypertriglyceridemia OR hyperlipoproteinemia OR hypolipoproteinemias) AND niacin AND [priority journals]/lim AND ([meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [1-9-2012]/sd	0	0
Embase Data da busca: 22/05/2018	(dyslipidemias OR hyperlipidemia OR hypercholesterolemia OR hypertriglyceridemia OR hyperlipoproteinemia OR hypolipoproteinemia) AND evolocumab AND [1-9-2012]/sd AND [priority journals]/lim AND ([meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	23	Incluído: 1 Excluídos: 22 - 22 não avaliaram desfechos clínicos relevantes ou já haviam sido encontrados na busca do PubMed (duplicata).

Fonte: Autoria própria.

Apêndice B – Escore de risco de Framingham

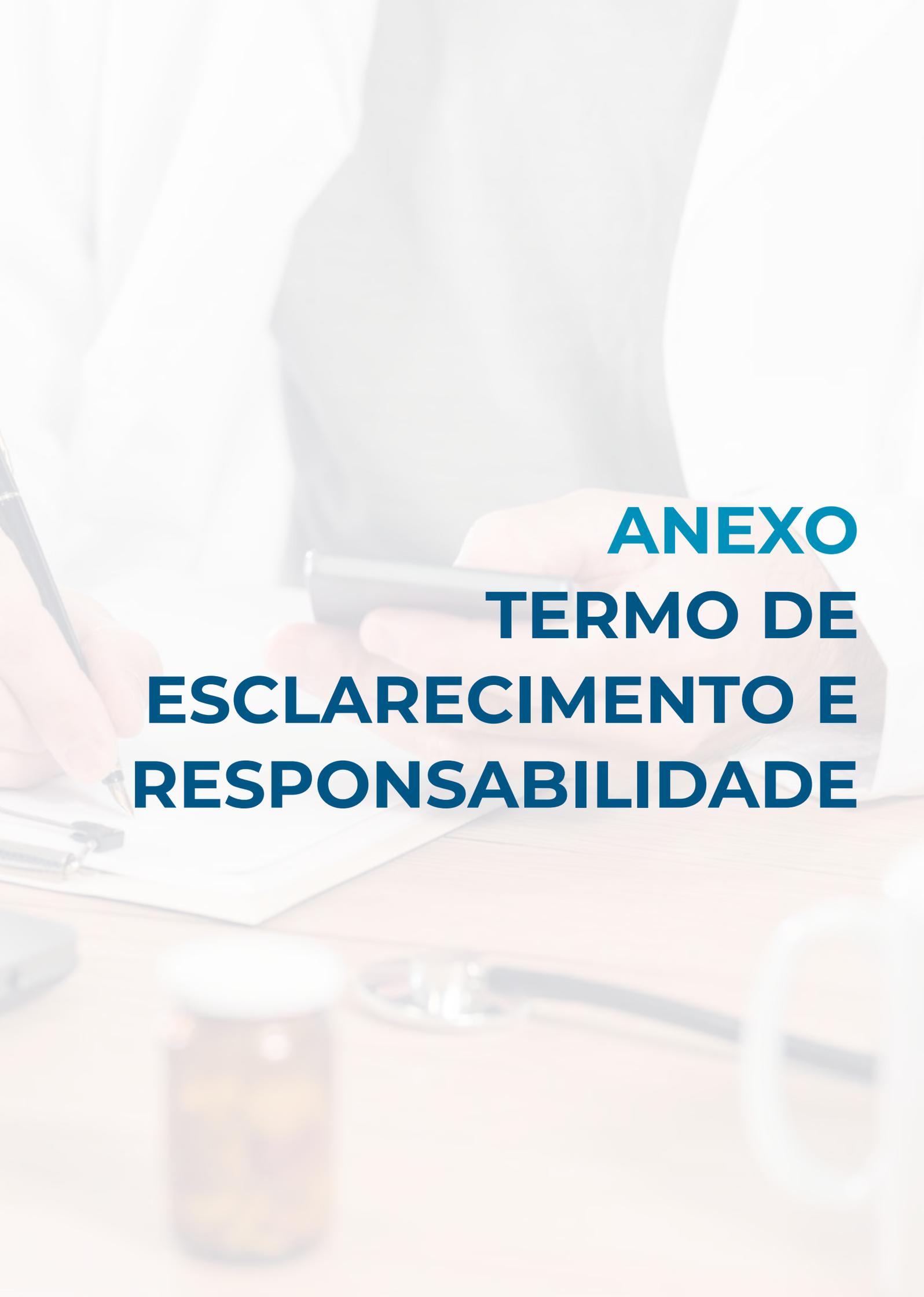
Homens						Mulheres					
Idade (em anos)		Pontos				Idade		Pontos			
20-34		-9				20-34		-7			
35-39		-4				35-39		-3			
40-44		0				40-44		0			
45-49		3				45-49		3			
50-54		6				50-54		6			
55-59		8				55-59		8			
60-64		10				60-64		10			
65-69		11				65-69		12			
70-74		12				70-74		14			
75-79		13				75-79		16			
Colesterol	idade	idade	idade	idade	idade	Colesterol	idade	idade	idade	idade	idade
Total, mg/dL	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79	Total, mg/dL	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Até 160	0	0	0	0	0	Até 160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0	160-199	4	3	2	1	1
200-239	7	5	3	1	0	200-239	8	6	4	2	1
240-279	9	6	4	2	1	240-279	11	8	5	3	2
280 ou mais	11	8	5	3	1	280 ou mais	13	10	7	4	2
Fumo	idade	idade	idade	idade	idade	Fumo	idade	idade	idade	idade	idade
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79		20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Não	0	0	0	0	0	Não	0	0	0	0	0
Sim	8	5	3	1	1	Sim	9	7	4	2	1
HDL colesterol (mg/dL)		Pontos				HDL colesterol (mg/dL)		Pontos			
60 ou mais		-1				60 ou mais		-1			
50-59		0				50-59		0			
40-49		1				40-49		1			
menos de 40		2				menos de 40		2			

Continua

Conclusão

Homens			Mulheres		
Idade (em anos)	Pontos		Idade	Pontos	
PA (sist. mm Hg)	não tratada	tratada	PA (sist. mm Hg)	não tratada	tratada
menor que 120	0	0	menor que 120	0	0
120-129	0	1	120-129	1	3
130-139	1	2	130-139	2	4
140-159	1	2	140-159	3	5
160 ou maior	2	3	160 ou maior	4	6

Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (%)	Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (%)
menos de 0	Menos de 1	Menos de 9	Menos de 0
0	1	9	1
1	1	10	1
2	1	11	1
3	1	12	1
4	1	13	2
5	2	14	2
6	2	15	3
7	3	16	4
8	4	17	5
9	5	18	6
10	6	19	8
11	8	20	11
12	10	21	14
13	12	22	17
14	16	23	22
15	20	24	27
16	25	25 ou mais	30 ou mais
17 ou mais	30 ou mais		



**ANEXO
TERMO DE
ESCLARECIMENTO E
RESPONSABILIDADE**

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade

**ESTATINAS: atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina e sinvastatina;
FIBRATOS: bezafibrato, ciprofibrato, etofibrato, fenofibrato e genfibrozila;
e ácido nicotínico.**

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **estatinas, fibratos e ácido nicotínico**, indicados para o tratamento da **dislipidemia**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que os medicamentos que passo a receber podem trazer as seguintes melhoras:

- estatinas: prevenção de eventos cardiovasculares maiores, incluindo morte, infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e revascularização, entre outros;
- fibratos: prevenção de pancreatite aguda;
- ácido nicotínico: prevenção de eventos cardiovasculares maiores.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso destes medicamentos:

- as estatinas não devem ser utilizadas durante a gestação; em doses usuais são bem toleradas, com baixa incidência de efeitos adversos;
- os efeitos adversos mais frequentes das estatinas são prisão de ventre, diarreia, gases, dor de estômago, tontura, dor de cabeça, náusea, alergias de pele; efeitos menos frequentes (necessitam, porém, de atenção médica imediata, podendo ser fatais) são dores musculares, câibras, febre, cansaço, fraqueza, que caracterizam a mialgia ou rabdomiólise; e efeitos mais raros são impotência, insônia;
- não se sabe ao certo os riscos do uso de fibratos na gravidez; portanto, caso engravide, comunicarei o médico imediatamente;
- os fibratos podem induzir o aparecimento de cálculos biliares, estando contraindicados para pacientes com esta doença;
- os efeitos adversos dos fibratos são desordens no sangue (anemia, leucopenia, trombocitopenia), angina, arritmias cardíacas, pancreatite, cálculos biliares, problemas no fígado e nos rins, sintomas gripais, piora de úlcera, coceiras e alergia de pele;
- não há relatos de efeitos do uso de ácido nicotínico na gravidez;
- os efeitos adversos do ácido nicotínico (com doses mais altas) são arritmias cardíacas, diarreia, tonturas, secura dos olhos e de pele, aumento de glicose no sangue, náusea, vômitos, dor de estômago, coceiras; e são efeitos de menor incidência dor de cabeça, calorões no rosto e no pescoço;
- o risco de rabdomiólise aumenta com o uso concomitante dos medicamentos.

Estou ciente de que o uso destes medicamentos não substitui outras medidas para diminuição dos níveis de colesterol e triglicérides, tais como dieta adequada, controle do peso corporal e prática de atividade física.

Estou também ciente de que o medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

Meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

- | | | | |
|--|---------------------------------------|---|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> atorvastatina | <input type="checkbox"/> sinvastatina | <input type="checkbox"/> ciprofibrato | <input type="checkbox"/> fenofibrato |
| <input type="checkbox"/> fluvastatina | <input type="checkbox"/> pravastatina | <input type="checkbox"/> etofibrato | <input type="checkbox"/> genfibrozila |
| <input type="checkbox"/> lovastatina | <input type="checkbox"/> bezafibrato | <input type="checkbox"/> ácido nicotínico | |

Local:	Data:
Nome do paciente:	
Cartão Nacional do DE Saúde:	
Nome do responsável legal:	
Documento de identificação do responsável legal:	
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal	
Médico responsável:	
CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data:	

NOTA: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

ISBN 978-85-334-2807-2



9 788533 428072

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE DO
MINISTÉRIO DA SAÚDE
WWW.SAUDE.GOV.BR/BVS

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

Governo
Federal