

## Hipertrigliceridemia - epidemiologia, fisiopatologia e manejo terapêutico

### Hypertriglyceridemia - epidemiology, pathophysiology and therapeutic management

## Hipertrigliceridemia - epidemiología, fisiopatología y manejo terapêutico

DOI:10.34119/bjhrv7n2-238

Originals received: 02/23/2024

Acceptance for publication: 03/15/2024

#### **Rafael Castione de Paula Silva Lima**

Graduado em Medicina pela Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr. Paulo Prata  
Instituição: Santa Casa de Misericórdia de Camanducaia  
Endereço: Rua Dr Bueno de Paiva, 427, Camanducaia - MG, CEP: 37650-000  
E-mail: rafacastione@hotmail.com

#### **Emanuela Pontes Pereira Silveira**

Graduanda em Medicina  
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MG)  
Endereço: Rua do Rosário, 1081, Angola, Betim - MG, CEP: 32604-115  
E-mail: emanuelapontes1@gmail.com

#### **Marina Santos Moreira Guimarães**

Graduanda em Medicina  
Instituição: Universidade Federal de Ouro Preto  
Endereço: Rua Professor Paulo Magalhães Gomes, 122, Bauxita, Ouro Preto - MG,  
CEP: 35400-000  
E-mail: marinasantmg@gmail.com

#### **André Linhares Alvim**

Graduado em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MG)  
Instituição: Hospital Nossa Senhora das Dores  
Endereço: Av. João Soares Silva, 135, Penha, Itabira - MG, CEP: 35900-062  
E-mail: andre.linharesgh15@gmail.com

#### **Julia Schreiber Melo de Oliveira**

Graduado em Medicina pela Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO)  
Instituição: Unidade de Pronto Atendimento de Copacabana  
Endereço: Rua Siqueira Campos, 129, Copacabana, Rio de Janeiro - RJ, CEP: 22031-071  
E-mail: jschreibermoliveira@gmail.com

## **RESUMO**

A hipertrigliceridemia (HTG) é uma condição comum caracterizada por níveis elevados de triglicérides plasmáticos, transportados em lipoproteínas como quilomícrons, VLDL e remanescentes. A prevalência da HTG varia de acordo com sua gravidade, sendo mais comum em homens e aumentando com a idade. Fatores não genéticos, como resistência à insulina e condições médicas específicas, contribuem para seu desenvolvimento. Medicamentos como betabloqueadores, estrogênios orais e antipsicóticos podem induzir a HTG. Embora possa ter

origem genética, a HTG geralmente é secundária a fatores como síndrome metabólica, obesidade, medicamentos e diabetes tipo 2, aumentando o risco de pancreatite aguda e doença cardiovascular. Estudos recentes destacam a associação entre genes ligados à HTG e doenças cardiovasculares. Seu diagnóstico é feito por meio de dosagem de TG em jejum, mas é importante considerar também fatores pós-prandiais. A HTG resulta do desequilíbrio na produção e remoção de lipoproteínas ricas em TG, podendo ser de origem genética ou relacionada a condições médicas, uso de medicamentos e dieta. O manejo inclui modificações no estilo de vida, como dieta e exercícios, e tratamento farmacológico, com fibratos, ácidos graxos ômega 3 e inibidores de PCSK9. A meta do tratamento é reduzir os riscos cardiovasculares, com foco na redução do LDL-C. Recomenda-se uma abordagem individualizada, considerando a gravidade da HTG e os fatores de risco adicionais do paciente. Em casos graves, como triglicérides acima de 1000 mg/dl, medidas intensivas são necessárias, incluindo dieta restrita e uso de múltiplos medicamentos.

**Palavras-chave:** triglicérides, hipertrigliceridemia, risco cardiovascular, aterosclerose, síndrome metabólica, dieta, atividade física.

### ABSTRACT

Hypertriglyceridemia (HTG) is a common condition characterized by elevated levels of plasma triglycerides, transported in lipoproteins such as chylomicrons, VLDL and remnants. The prevalence of HTG varies according to its severity, being more common in men and increasing with age. Non-genetic factors, such as insulin resistance and specific medical conditions, contribute to its development. Medications such as beta blockers, oral estrogens, and antipsychotics can induce HTG. Although it may be genetic in origin, HTG is often secondary to factors such as metabolic syndrome, obesity, medications and type 2 diabetes, increasing the risk of acute pancreatitis and cardiovascular disease. Recent studies highlight the association between genes linked to HTG and cardiovascular diseases. Its diagnosis is made through fasting TG measurement, but it is important to also consider postprandial factors. HTG results from an imbalance in the production and removal of TG-rich lipoproteins, which may be genetic in origin or related to medical conditions, medication use and diet. Management includes lifestyle modifications, such as diet and exercise, and pharmacological treatment, with fibrates, omega-3 fatty acids and PCSK9 inhibitors. The goal of treatment is to reduce cardiovascular risks, with a focus on reducing LDL-C. An individualized approach is recommended, considering the severity of HTG and the patient's additional risk factors. In severe cases, such as triglycerides above 1000 mg/dl, intensive measures are necessary, including restricted diet and use of multiple medications.

**Keywords:** triglycerides, hypertriglyceridemia, cardiovascular risk, atherosclerosis, metabolic syndrome, diet, physical activity.

### RESUMEN

La hipertrigliceridemia (HTG) es una afección común caracterizada por niveles elevados de triglicéridos plasmáticos, transportados en lipoproteínas como quilomicrones, VLDL y restos. La prevalencia de HTG varía según su gravedad, siendo más frecuente en hombres y aumentando con la edad. Factores no genéticos, como la resistencia a la insulina y afecciones médicas específicas, contribuyen a su desarrollo. Los medicamentos como los betabloqueadores, los estrógenos orales y los antipsicóticos pueden inducir la HTG. Aunque puede ser de origen genético, la HTG suele ser secundaria a factores como el síndrome metabólico, la obesidad, los medicamentos y la diabetes tipo 2, lo que aumenta el riesgo de pancreatitis aguda y enfermedades cardiovasculares. Estudios recientes destacan la asociación

entre los genes vinculados a la HTG y las enfermedades cardiovasculares. Su diagnóstico se hace a través de la medición de la TG en ayunas, pero también es importante considerar los factores postprandiales. La HTG es el resultado de un desequilibrio en la producción y eliminación de lipoproteínas ricas en TG, que pueden ser de origen genético o estar relacionadas con afecciones médicas, uso de medicamentos y dieta. El tratamiento incluye modificaciones en el estilo de vida, como dieta y ejercicio, y tratamiento farmacológico, con fibratos, ácidos grasos omega-3 e inhibidores de PCSK9. El objetivo del tratamiento es reducir los riesgos cardiovasculares, con un enfoque en la reducción del LDL-C. Se recomienda un enfoque individualizado, teniendo en cuenta la gravedad de la HTG y los factores de riesgo adicionales del paciente. En los casos graves, como los triglicéridos superiores a 1000 mg/dl, son necesarias medidas intensivas, como una dieta restringida y el uso de múltiples medicamentos.

**Palabras clave:** triglicéridos, hipertrigliceridemia, riesgo cardiovascular, aterosclerosis, síndrome metabólico, dieta, actividad física.

## 1 INTRODUÇÃO

A HTG é uma condição lipídica prevalente caracterizada por altos níveis de triglicerídeos plasmáticos (TG), transportados em lipoproteínas contendo apolipoproteína B (apoB), como quilomícrons (CM), lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e remanescentes. Enquanto a HTG pode surgir de distúrbios genéticos primários, é mais comumente resultante de uma variedade de causas secundárias, incluindo síndrome metabólica, obesidade, medicamentos e diabetes tipo 2, todas perturbando o metabolismo das lipoproteínas ricas em TG (TRL). A HTG aumenta o risco de pancreatite aguda, podendo levar a morbidade e mortalidade significativas, especialmente em casos com TG elevados, geralmente acima de 1.000 mg/dL (TG > 11,3 mmol/L). Estudos recentes de randomização mendeliana destacaram a associação causal entre genes ligados à HTG e o aumento do risco de doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD). Embora a terapia com estatinas tenha melhorado os resultados da ASCVD, o risco residual persiste, sendo a HTG leve a moderada considerada um fator de risco independente para DCV, embora os dados sobre a redução do risco cardiovascular com o tratamento da HTG sejam inconclusivos. Esta revisão aborda a avaliação e o manejo da HTG, ressaltando o papel da equipe interprofissional na identificação e no tratamento dessa condição cada vez mais prevalente (DRON; HEGELE, 2020; PACKARD; BOREN; TASKINEN, 2020; WOLSKA; YANG; REMALEY, 2020).

## 2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações, mediante análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes à hipertrigliceridemia, sobretudo o estudo dos aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e perspectivas atuais de manejo envolvidos nesta patologia.

## 3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2019 e 2024. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: *hipertrigliceridemia and management*. Foram encontrados 121 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. *Papers* pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 11 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 10 artigos pertinentes à discussão.

## 4 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A HTG tem ocorrência significativa na população mundial atual, considera-se sua prevalência de aproximadamente 10% da população adulta, sendo que a HTG é definida como nível de triglicérides (TG) > 150 mg/dL em jejum. Casos de HTG leve a moderada apresentam prevalência semelhante à obesidade e diabetes tipo 2. Já casos de HTG grave (Triglicérides - TG - >885mg/dL) tem prevalência de 0,10 a 0,2% e HTG muito grave (TG > 1770 mg/dL) ainda mais raro com prevalência de 0,014%. Os níveis séricos de triglicérides tendem a ser mais altos em homens do que em mulheres, especialmente até os 70 anos, e aumentam com a idade em ambos os sexos. A prevalência de hipertrigliceridemia está aumentando entre jovens e adolescentes devido à obesidade e diabetes mellitus. Estudos mostraram que um terço dos participantes entre 1999 e 2008 tinha triglicérides séricos acima de 150 mg/dL, e a incidência de hipertrigliceridemia foi maior entre mexicanos-americanos (KARANCHI; MUPPIDI; WYNE, 2020; LAUFS et al., 2020).

Outrossim, apesar de a relação exata entre hipertrigliceridemia e doenças cardiovasculares ainda ser debatida, níveis elevados de triglicérides estão associados a um aumento do risco de aterosclerose quando combinados com baixos níveis de HDL-C e altos níveis de LDL-C. A modificação do estilo de vida desempenha um papel importante no tratamento da hipertrigliceridemia. Com o aumento da prevalência de diabetes, síndrome metabólica e obesidade, espera-se que a prevalência de hipertrigliceridemia continue a aumentar, embora a gravidade da condição varie e não haja uma classificação uniforme

estabelecida (PACKARD; BOREN; TASKINEN, 2020; KARANCHI; MUPPIDI; WYNE, 2020; PACKARD; BOREN; TASKINEN, 2020; SANTOS-BAEZ; GINSBERG, 2020).

## 5 ETIOLOGIA

A HTG resulta do desequilíbrio na produção de lipoproteínas ricas em triglicérides do fígado (VLDL) e do intestino (quilomícrons) e da remoção lipolítica de TG dessas mesmas lipoproteínas e seus remanescentes, sendo a maior parte da lipólise das lipoproteínas ricas em TG circulantes mediada pela lipoproteína lipase (LPL). Nesse sentido, a HTG é geralmente multifatorial, podendo desenvolver-se a partir de doenças genéticas primárias, ou, mais comumente, de uma ampla variedade de causas secundárias. A maioria dos pacientes com HTG moderada (150 a 499 mg/dL; 1,7 a 5,6 mmol/L) ou moderada a grave (500 a 999 mg/dL; 5,65 a 11,3 mmol/L) tem determinantes poligênicos associados à interação de fatores não genéticos, resultando em alteração na síntese e catabolismo de lipoproteínas ricas em TG e subsequente HTG (KARANCHI; MUPPIDI; WYNE, 2020; LAUFS et al., 2020)

As causas primárias são mutações genéticas únicas ou múltiplas que promovem a um aumento excessivo na produção ou a depuração deficiente de triglicérides e LDL, ou a uma baixa produção ou depuração excessiva do HDL, e incluem síndromes que se apresentam principalmente com HTG, ou, mais raramente, quilomicronemia. Entre os pacientes com HTG, os determinantes poligênicos - que causam suscetibilidade genética complexa - são muito mais comuns que os distúrbios monogênicos, e algumas síndromes clínicas são causadas pelos efeitos combinados de suscetibilidade genética complexa e mutações monogênicas. A hipertrigliceridemia familiar (VLDL elevada, mas colesterol normal) e hiperlipidemia familiar combinada (caracterizada por TG e colesterol elevado, e diminuição de HDL-C) apresentam-se predominantemente com HTG. Deficiência de apolipoproteína C-II (apoC-II), deficiência de LPL e disbetalipoproteinemia são exemplos de síndromes genéticas que se apresentam com quilomicronemia (CARRASQUILLA; CHRISTIANSEN; KILPELÄINEN, 2021; ALVES; LARANJEIRA; CORREIA-DA-SILVA, 2024).

Os fatores não genéticos de HTG incluem algumas condições médicas, uso de drogas iatrogênicas, e causas dietéticas. Condições associadas à resistência insulínica como síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2, obesidade, gestação, insuficiência renal crônica, HIV e doenças inflamatórias crônicas, levam a um aumento na distribuição de ácidos graxos livres do tecido adiposo para o fígado e à superprodução de VLDL-TG, com defeitos variáveis na depuração secundários a reduções na LPL. A literatura descreve também as associações entre

hipotireoidismo, síndrome de Cushing, síndrome nefrótica e lúpus eritematoso sistêmico à hipercolesterolemia e HTG (LAUFS et al., 2020; PACKARD; BOREN; TASKINEN, 2020).

Ademais, medicamentos que causam HTG incluem tiazídicos, betabloqueadores, glicocorticóides, estrogênios orais, anticoncepcionais orais (ACOs), inibidores de protease antirretrovirais, antipsicóticos de segunda geração - como olanzapina e clozapina -, derivados do ácido retinóico - como isotretinoína, acitretina e bexaroteno -, resinas sequestradoras de ácidos biliares, ciclofosfamida e L-asparaginase, tamoxifeno, clomifeno e certos agentes imunossupressores - como ciclosporina e inibidores da quinase do alvo mecanístico da rapamicina (mTOR), como everolimus e sirolimus. As causas dietéticas do HTG incluem ingestão excessiva de álcool e dieta com excesso de calorias e/ou gordura saturada, alto índice glicêmico e/ou bebidas contendo sacarose ou frutose (LAUFS et al., 2020; SANTOS-BAEZ; GINSBERG, 2020).

## 6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de HTG é laboratorial, através da dosagem de TG a partir de uma amostra de sangue venoso periférico. Como rastreamento, esse exame deve ser idealmente feito em jejum para avaliação mais fidedigna dos níveis de triglicérides séricos. Todavia, não é incorreto a realização do exame pós-prandial, porém nesse caso há menor acurácia para o diagnóstico da HTG. Dessa forma, o diagnóstico é feito a partir do resultado do exame em jejum de Triglicérides, os valores de referência estão expostos abaixo (PARHOFER; LAUFS, 2019; LAUFS et al., 2020; OH; TRIVETTE; WESTERFIELD, 2020) :

- Hipertrigliceridemia intermediária valores entre: 150-199 mg/dL
- Hipertrigliceridemia elevada: : TG 200-499 mg/dL
- Hipertrigliceridemia muito elevada: TG > 500 mg/dL

Outrossim, como dito anteriormente, ao analisar os níveis de triglicérides, é importante considerar que os valores de referência são para os níveis de triglicérides em jejum, já que os níveis após uma refeição podem variar em termos de magnitude e duração, sem que haja um limite estabelecido para esse período pós-prandial. Geralmente, os níveis de triglicérides atingem seu pico cerca de 4 a 6 horas após a ingestão de gordura. Não há um teste padronizado de tolerância à gordura, semelhante ao teste de tolerância à glicose, para avaliar a resposta pós-prandial dos triglicérides. Em pessoas metabolicamente saudáveis, os níveis de triglicérides dificilmente ultrapassam 400 mg/dL (4,6 mmol/L) após uma refeição rica em gordura. Profissionais de saúde devem investigar causas secundárias de hipertrigliceridemia, como

consumo de álcool, síndrome metabólica, distúrbios endócrinos e uso de certos medicamentos (PARHOFER; LAUFS, 2019; LAUFS et al., 2020; OH; TRIVETTE; WESTERFIELD, 2020).

Ademais, pacientes com hipertrigliceridemia primária devem ser avaliados quanto a outros fatores de risco cardiovascular, como obesidade, diabetes, hipertensão e tabagismo. A história familiar de distúrbios lipídicos e cardiovasculares deve ser investigada, e em casos de disbetalipoproteinemia familiar, podem ocorrer xantomas palmares característicos e xantomas eruptivos em áreas de pressão nos cotovelos, nádegas e joelhos. A síndrome de quilomiconemia pode se manifestar com sintomas como dor abdominal, xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, pancreatite aguda, entre outros (PARHOFER; LAUFS, 2019; LAUFS et al., 2020; OH; TRIVETTE; WESTERFIELD, 2020).

## 7 TRATAMENTO

Tendo em vista os riscos associados à hipertrigliceridemia, nota-se a necessidade de um manejo no paciente a fim de reduzir as chances da evolução clínica para um mau prognóstico. A HGT corresponde a um potente causador de doenças cardiovasculares e pancreatite, por isso torna-se necessário intervenções adequadas nos portadores da doença. A modificação do estilo de vida como por exemplo o aconselhamento nutricional, bem como redução da ingestão de álcool e carboidratos de rápida metabolização, a prática da atividade física, por mais de 2,5 horas realizadas ao longo da semana são classificados como nível de evidência A no manejo da HTG. Além disso, é importante destacar que grande parte dos pacientes com HTG possuem, também, elevado índice de massa corporal (IMC) e diabetes mellitus tipo 2. Sendo assim, realizar o controle ideal da glicemia e a redução de peso também mostraram ter o nível de evidência A no manejo não farmacológico da doença (PARHOFER; LAUFS, 2019; SANTOS-BAEZ; GINSBERG, 2020).

O manejo farmacológico também se mostra necessário para o tratamento dos pacientes com HTG. Os ácidos graxos se mostraram, também, nível de evidência A para redução dos riscos cardiovasculares do paciente, quando usado em altas doses. Outrossim, em pacientes que possuem um alto índice cardiovascular, a administração de ácidos graxos ômega 3 devem ser utilizados na proposta do tratamento. Vale ressaltar, também, que o uso de fibratos e inibidores de PCSK9 nesse tipo de paciente também foi evidenciado como nível de evidência A (PARHOFER; LAUFS, 2019).

É importante ressaltar que no manejo dos pacientes com HTG a meta é reduzir os riscos cardiovasculares e para isso o LDL-C é usado como referência, visto ser o colesterol mais associado a eventos cardiovasculares. É necessário que cada paciente atinja sua meta e por isso

as medidas tanto farmacológicas quanto as não farmacológicas são utilizadas (WOLSKA, HONG YANG, REMALEY, 2021).

Além disso, em relação às metas de colesterol LDL, elas são segmentadas em diferentes recomendações para orientar o tratamento. A primeira recomendação é direcionada a pacientes com 20 anos de idade ou mais que apresentam hipertrigliceridemia moderada, enfatizando a modificação do estilo de vida como medida principal. Para pacientes entre 40 e 75 anos, a segunda recomendação sugere, além da modificação do estilo de vida, considerar o uso de fibratos, dependendo do risco de doença cardiovascular do paciente. Na terceira recomendação, também para pacientes de 40 a 75 anos com hipertrigliceridemia mais grave e vários fatores de risco para doenças cardiovasculares, além das medidas anteriores, o uso de estatinas também é recomendado (KARANCHI; MUPPIDI; WYNE, 2020; IOANNA GOUNI-BERTHOLD; JONAS ANDERSSON SCHWARZ; BERTHOLD, 2023).

Por fim, a quarta e última recomendação é para os pacientes com a taxa de triglicédeos maior que 1000 mg/dl que além do risco cardiovascular, também possuem elevadas chances de pancreatite. Além de toda medida farmacológica já citada, a realização de uma dieta com baixa quantidade de gordura, álcool e carboidratos é de extrema importância no manejo desse paciente (SANTOS-BAEZ; GINSBERG, 2020; WOLSKA, HONG YANG, REMALEY, 2021).

## **8 CONCLUSÃO**

A HTG é uma condição comum e complexa, resultante de uma interação entre fatores genéticos e ambientais. Sua associação com doenças cardiovasculares e pancreatite demanda intervenções eficazes, tanto não farmacológicas quanto farmacológicas. A abordagem terapêutica visa reduzir os riscos cardiovasculares, com foco na redução dos níveis de triglicédeos e no controle do colesterol LDL. A modificação do estilo de vida, incluindo dieta e exercícios físicos, é fundamental, enquanto medicamentos como fibratos, inibidores de PCSK9 e ácidos graxos ômega-3 são opções farmacológicas eficazes. A definição de metas de tratamento baseadas no perfil de risco de cada paciente é essencial para um manejo clínico adequado.

## REFERÊNCIAS

- ALVES, M.; LARANJEIRA, F.; CORREIA-DA-SILVA, G. **Understanding Hypertriglyceridemia: Integrating Genetic Insights.** *Genes*, v. 15, n. 2, p. 190–190, 30 jan. 2024.
- CARRASQUILLA, G. D.; CHRISTIANSEN, M. R.; KILPELÄINEN, T. O. **The Genetic Basis of Hypertriglyceridemia.** *Current Atherosclerosis Reports*, v. 23, n. 8, 19 jun. 2021.
- DRON, J. S.; HEGELE, R. A. **Genetics of Hypertriglyceridemia.** *Frontiers in Endocrinology*, v. 11, 24 jul. 2020.
- IOANNA GOUNI-BERTHOLD; JONAS ANDERSSON SCHWARZ; BERTHOLD, H. K. **Updates in Drug Treatment of Severe Hypertriglyceridemia.** *Current Atherosclerosis Reports*, v. 25, n. 10, p. 701–709, 29 ago. 2023.
- KARANCHI, H.; MUPPIDI, V.; WYNE, K. **Hypertriglyceridemia.** *StatPearls*, 4 ago. 2023.
- LAUFS, U. et al. **Clinical review on triglycerides.** *European Heart Journal*, v. 41, n. 1, p. 99–109c, 1 jan. 2020.
- OH, R. C.; TRIVETTE, E. T.; WESTERFIELD, K. L. **Management of Hypertriglyceridemia: Common Questions and Answers.** *American Family Physician*, v. 102, n. 6, p. 347–354, 15 set. 2020.
- PACKARD, C. J.; BOREN, J.; TASKINEN, M.-R. **Causes and Consequences of Hypertriglyceridemia.** *Frontiers in Endocrinology*, v. 11, 14 maio 2020.
- PARHOFER, K. G.; LAUFS, U. **The diagnosis and treatment of hypertriglyceridemia.** *Deutsches Arzteblatt Online*, v. 116, n. 49, 6 dez. 2019.
- SANTOS-BAEZ, L. S.; GINSBERG, H. N. **Hypertriglyceridemia—Causes, Significance, and Approaches to Therapy.** *Frontiers in Endocrinology*, v. 11, 2 set. 2020.
- WOLSKA, A.; YANG, Z.-H.; REMALEY, A. T. **Hypertriglyceridemia: new approaches in management and treatment.** *Current Opinion in Lipidology*, v. 31, n. 6, p. 331–339, 29 set. 2020.