

TRATAMENTO ATUAL DA HIPERCOLESTEROLEMIA E NOVAS PERSPECTIVAS

CURRENT DYSLIPIDEMIA TREATMENTS AND NEW PERSPECTIVES

JAQUELINE MALLMANN MICHEL, ADIR SCHREIBER JÚNIOR, ANDRÉ
BARCELLOS AMON, BRUNO BOLZON LAUDA, GABRIEL SANTOS TEIXEIRA,
JOÃO PEDRO DA ROSA BARBATO e MAIARA BOTH¹

JOÃO CARLOS VIEIRA DA COSTA GUARAGNA, MÁRIO WIEHE
e LUIZ CARLOS BODANESE².

RESUMO

Novos fármacos para o tratamento da hipercolesterolemia foram desenvolvidos, que poderão ser incorporadas nas diretrizes, resultantes de estudos clínicos robustos que demonstraram redução de desfechos cardiovasculares adicionais aos resultados obtidos com a otimização terapêutica disponível com as estatinas. O objetivo deste artigo é atualizar o conhecimento para o tratamento das dislipidemias baseado nas melhores evidências e as novas opções terapêuticas para reduzir o risco

¹ Acadêmicos da Escola de Medicina da PUCRS

² Professores. da Escola de Medicina da PUCRS

de eventos cardiovasculares em pacientes com dislipidemia refratária à otimização do tratamento atual.

Palavras-chave: LDL-colesterol, estatinas, inibidores da PCSK9 e tratamento.

ABSTRACT

New drugs for dyslipidemia treatment have been developed in solid clinical studies, which demonstrated an additional reduction of cardiovascular outcomes compared to therapeutic treatment with statins, and might be incorporated in new treatment guidelines. The aim of this article is to update the knowledge for the treatment of dyslipidemias based on the best evidences and the new therapeutic options incorporated to reduce the risk of cardiovascular events in patients with dyslipidemia refractory to treatment optimization.

Key Words: LDL cholesterol, statins, PCSK9 inhibitors and treatment.

INTRODUÇÃO

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica, de origem multifatorial, que ocorre em resposta à agressão endotelial de artérias de médio e de grande calibre. Podendo começar na infância, está intimamente relacionada às doenças cardiovasculares, em especial a doença isquêmica do coração, a principal causa de mortalidade.

As orientações para a prevenção e tratamento da aterosclerose incluem as mudanças no estilo de vida que, embora tenham impacto comprovado, são insuficientes para o controle da progressão da doença, sendo necessário, na maioria das vezes, o uso de medicamentos hipolipemiantes.

A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a agressão ao endotélio vascular devido a diversos fatores de risco, como elevação de lipoproteínas

aterogênicas. A principal medida no combate à aterosclerose é o controle da dislipidemia aterogênica, LDL-colesterol (LDL-c), partículas pequenas e densas, que facilmente oxidam e precipitam o processo aterogênico.

A redução do LDL-c, especialmente em pacientes de alto e muito alto risco cardiovascular, necessita de outras medidas farmacológicas, hoje disponíveis. Entre elas incluem-se os inibidores da PCSK-9 (evolocumabe e alirocumabe), que reduzem de maneira expressiva o LDL-c. Uma recente alternativa demonstrou que, em pacientes com manifestação de aterosclerose e inflamados, inibir a interleucina-1 β com o canakinumab reduz também os eventos cardiovasculares.

MÉTODOS E RESULTADOS DA SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Revisamos os principais artigos publicados que tratam das dislipidemias, em especial da hipercolesterolemia, e os recentes estudos concluídos com as novas opções terapêuticas com novas drogas que potencializam a redução do LDL-c e que demonstraram reduzir eventos cardiovasculares adicionais, além do novo fármaco que inibe IL-1 β em pacientes inflamados, que também demonstrou reduzir eventos cardiovasculares.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos utilizados na pesquisa.



ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA ATEROSCLEROSE E METAS TERAPÊUTICAS

A meta para a orientação da terapia para a dislipidemia inclui a estratificação do risco cardiovascular e visa prevenir e tratar a doença aterosclerótica e suas complicações. A diretriz brasileira de dislipidemia [1] recomenda que o Escore de Risco Global (ERG) seja utilizado na avaliação inicial ou em pacientes já em uso de estatinas que não foram enquadrados nas condições de muito alto ou alto risco de doença cardiovascular [2].

Risco muito alto: recomenda-se uma redução percentual de LDL-c e de não HDL-c em 50% sem o uso de estatinas e um LDL (mg/dL) <50 com o uso de estatinas [3,4,5]. Alto risco: redução percentual de colesterol semelhante aos de muito alto risco (sem o uso de estatinas), e LDL <70 com o uso de estatinas [3,4,5]. Risco intermediário: redução percentual de 30-50% sem o uso de estatinas, e LDL <100 e não HDL <130 com estatinas [2,3,6]. Baixo risco: redução percentual >30% sem estatinas, e um LDL <130 e não HDL <160 com estatinas [3].

HIPOLIPIDEMIANTES QUE ATUAM PREDOMINANTEMENTE NO COLESTEROL [1]

- a) Estatinas: são os hipolipemiantes que agem bloqueando a síntese hepática do colesterol pela inibição da enzima HMG-CoA redutase. Reduzem morte cardiovascular e na incidência de eventos isquêmicos. Os efeitos adversos são principalmente relacionados ao dano muscular, como mialgia, miosite ou até rabdomiólise.
- b) Ezetimiba: é um tipo de hipolipemiante que age inibindo absorção de colesterol na borda em escova do intestino delgado. Efeito comprovado, embora pouco intenso, na redução de eventos isquêmicos, quando associada às estatinas. Seu uso isolado é uma opção em pacientes intolerantes às estatinas.

- c) Resinas: são fármacos que agem aumentando a depleção de colesterol junto aos sais biliares. Há benefício comprovado no seu uso quando associado à estatina, levando à redução de morte por causas cardiovasculares e redução de eventos isquêmicos.

AVANÇOS RECENTES NA TERAPIA DA HIPERCOLESTEROLEMIA

Inibidores da PCSK-9: proteína que se liga ao receptor do LDL-c favorecendo a degradação do receptor nos lisossomas, impedindo o retorno à superfície celular, resultando no aumento do LDL-c circulante. O estudo FOURIER avaliou o efeito do evolucumabe adicionado ao tratamento com estatinas potentes e ezetimiba em pacientes de muito alto risco cardiovascular. Em comparação ao grupo placebo, reduziu em aproximadamente 60% os níveis de LDL-c, que se associou a redução de AVC e IAM. O estudo ODYSSEY, avaliou o impacto do alirocumabe em pacientes similares, verificando-se resposta semelhante na redução de eventos cardiovasculares, além de demonstrar redução da mortalidade por todas as causas.

As indicações desta classe se restringem a pacientes de muito alto risco CV, que não atingiram a meta terapêutica com uso de estatinas na maior dose tolerada associada ou não à ezetimiba. Seu uso geralmente não produz efeitos adversos significativos. Recentemente o inibidor do RNA da síntese do PCSK9 – Inclisiran – demonstrou reduzir marcadores metabólicos implicados na aterogênese. Outra classe de fármaco, inibidor da IL-1 β – canakinumab – utilizada em pacientes com manifestação de aterosclerose e inflamados, demonstrou reduzir eventos cardiovasculares.

CONCLUSÃO

As estatinas comprovadamente são as melhores opções para o tratamento da hipercolesterolemia. Entretanto, muitos pacientes permanecem

em risco residual de novos eventos cardiovasculares. Recentes avanços demonstraram que os inibidores da PCSK-9, tanto o evolocumabe quanto o alirocumabe, quando adicionados ao tratamento com estatinas potentes ou associados à ezetimiba, foi benéfico em pacientes com alto risco CV. Mais recentemente inibidor do RNA da PCSK9, inclisiran, teve efeito favorável nos parâmetros metabólicos relacionados à aterosclerose com potencial efeito semelhante aos anteriores. Em pacientes inflamados, a inibição da IL-1 β pelo canakinumab resultou em efeito favorável na redução de eventos cardiovasculares, efeito promissor para casos específicos.

REFERÊNCIAS

Faludi, André Arpad et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arq. Bras. Cardiol. 2017; v. 109, n. 2, supl. 1, p. 1-76 .

Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016; 37:2999.

D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care the Framingham Heart Study. Circulation. 2008;117(6):743-53.

Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. Arq Bras Cardiol. 2013;101(4 Suppl 1):1-20.

Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, 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). Atherosclerosis. 2011;217(1):3-46.

Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. N Engl J Med 2017; 377:633-43.

Ridker PM, Revkin J, Amerenco P, et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. N Engl J Med. 2017;376:1527–39.

Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women - 2010 update. A guideline from

the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(11):1243-62. Erratum in: *Circulation*. 2011;123(22):e624. *Circulation*. 2011;124(16):e427.

Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1119.

Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of aliocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372:1489.

Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22.

Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 ACC/AHA cholesterol guideline. *Ann Intern Med*. 2014;160(5):339-43.

