

CAPÍTULO 1

OS TIPOS DE TRATAMENTOS ATUALMENTE DISPONÍVEIS PARA DISLIPIDEMIA E CONTROLE DOS TRIGLICERÍDEOS

Daniela Rodrigues Nogueira;
Gabriel Chehab de Carvalho Melo;
Ivy de Almeida Cavalcante e Silva;
Luiz Eduardo Pinheiro Moreira;
Magda de Souza Barbeiro Pedrosa;
Márcia de Paula Cardinali;
Priscylla Lima Viscone Peron;
Roberta Gomes Piazzi

RESUMO

Distúrbio do metabolismo das lipoproteínas, caracterizado aumento do nível de colesterol e triglicerídeos, a dislipidemia é um potencial fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, sendo classificada como dislipidemia primária, genética e mais comum em crianças; ou secundária, devido ao estilo de vida ou à alguma condição médica em adultos. As causas por trás da dislipidemia primária são mutações genéticas únicas ou múltiplas que resultam em superprodução ou depuração defeituosa de triglicerídeos e lipoproteínas de baixa densidade (LDL), e subprodução ou depuração excessiva de lipoproteínas de alta densidade (HDL). As causas mais relevantes de dislipidemia secundária são uso excessivo de álcool, estilo de vida sedentário, com ingestão excessiva de gordura saturada, colesterol e gorduras trans. Condições médicas também são associadas à dislipidemia secundária, incluindo diabetes mellitus, doença renal crônica, cirrose biliar primária e outras doenças hepáticas colestáticas. Para o tratamento da dislipidemia, os medicamentos atualmente disponíveis no mercado correspondem a estatinas, fibratos, niacina, ezetimiba e resinas de ligação aos ácidos biliares.

PALAVRAS-CHAVE: Colesterol. LDL-colesterol. HDL-colesterol. Triglicerídeos. Doenças cardiovasculares.

1. DEFINIÇÃO

A dislipidemia é um estado metabólico anormal que leva a concentrações plasmáticas elevadas e persistentes de lipídios. Essa

condição pode ser dividida em: hipercolesterolemia, correspondente a colesterol alto, hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mista, com triglicérides e colesterol elevados, respectivamente. O padrão geral do colesterol total é caracterizado pelo seu aumento desde o nascimento até os 2 anos de idade, se estabilizando depois. Posteriormente, ele volta a aumentar até atingir um pico pouco antes da puberdade. Na adolescência, seus níveis diminuem ligeiramente¹.

Podendo ser herdada geneticamente, a dislipidemia é representada pela hiperlipidemia combinada familiar, hipertrigliceridemia familiar e hiperapobetalipoproteinemia familiar. Porém, múltiplos os fatores têm sido associados a esta doença, como índice de massa corporal (IMC) elevado, uso de álcool e circunferência da cintura (CC) aumentada. Além disso, a dislipidemia pode ser secundária devido a outra condição médica, como diabetes, hipotireoidismo, síndrome de Cushing, doença inflamatória intestinal e infecções graves. Nesse caso, dela pode ser classificada em dislipidemia primária, principalmente familiar/ genética, e secundária, como resultado de estilo de vida ou condição médica².

2. FISIOPATOLOGIA

Como causa de doenças cardiovasculares, a dislipidemia é associada à aterosclerose. Nesse caso, o colesterol acumulado devido à dislipidemia é oxidado e acelera a descrição da molécula de adesão intercelular (ICAM)-1 e da selectina endotelial (E-selectina) para adesão de monócitos e sequenciamento no influxo de monócitos e geração de citocinas. Os monócitos se diferenciam em macrófagos e sintetizam a proteína quimioatratante de monócitos (MCP)-1 para promover mais o influxo de monócitos. Os monócitos também sintetizam citocinas, como a interleucina (IL)-6, e aumentam a oxidação do colesterol por meio da liberação de substâncias oxidantes, enquanto os macrófagos absorvem o colesterol oxidado e se transformam em células espumosas, que se depositam nas paredes dos vasos sanguíneos. Esse procedimento sequencia a formação de placa e causa aterosclerose, ou seja, a dislipidemia acelera o risco de aterosclerose e doenças cardiovasculares³⁻⁵.

Considera-se que as lesões ateroscleróticas surgem do transporte e da retenção de LDL plasmático por meio da camada de células endoteliais para a matriz extracelular do espaço subendotelial. Uma vez na parede arterial, a LDL é revisada quimicamente, por meio de oxidação e glicação não enzimática, e, levemente oxidada, recruta monócitos para a parede arterial. Esses monócitos são transformados em macrófagos que aumentam a oxidação da LDL. Danos e reparos repetidos dentro de uma placa aterosclerótica resultam em uma capa fibrosa que protege o núcleo subjacente de lipídios, colágeno, cálcio e células inflamatórias, como os linfócitos T. A manutenção da placa fibrosa é fundamental para inibir sua ruptura e, conseqüentemente, a trombose coronária^{6,7}.

O estresse oxidativo é um dos procedimentos patogênicos básicos da aterosclerose, uma vez que a geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) está relacionada à disfunção endotelial e à promoção da resposta inflamatória vascular. Situações comuns que também são consideradas fatores de risco cardiovascular e predispõem à aterosclerose, como hipercolesterolemia, hipertensão, diabetes e tabagismo, estão associadas à geração acelerada de EROs. A aterosclerose é reconhecida como uma doença inflamatória das artérias médias e grandes. As citocinas têm uma influência primordial na patogênese dessa doença, pois estão incluídas em todos os estágios da aterosclerose. Fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina (IL)-1 e IL-6 são citocinas pró-aterogênicas geradas por macrófagos, linfócitos, células natural killer e células musculares lisas vasculares. O TNF- α e a IL-1 promovem a descrição de citocinas, moléculas de adesão e a migração e mitogênese do músculo liso vascular e das células endoteliais na parede vascular durante o procedimento aterosclerótico^{8,9}.

3. RASTREIO

O rastreio da dislipidemia tem sido sugerido há algum tempo como parte das estratégias de saúde aplicadas em muitas outras doenças, como o diabetes. Os principais objetivos dessa abordagem são identificar o melhor possível os casos afetados, reduzindo assim o impacto do colesterol a longo prazo – com intervenção precoce – e prevenindo ou retardando complicações, a exemplo dos eventos cardiovasculares. No entanto, as taxas de rastreamento de dislipidemia ainda são baixas (2,5% - 3,2%), embora o diagnóstico de casos estivesse presente em 4,8% a 12,3% da população rastreada¹⁰.

Muitos estudos e diretrizes têm sido sugeridos sobre esse tema, com diferentes abordagens de triagem. A diretriz do National Heart, Lung, and Blood Institute sugeriu uma triagem universal para dislipidemia a partir dos 9 anos de idade (até os 11) e uma segunda triagem dos 17 aos 21 anos, mas uma triagem seletiva em outras idades. Além disso, outros estudos recomendaram um teste de triagem universal para qualquer paciente acima de 5 anos de idade. A proposta da triagem seletiva é identificar a população de alto risco, que é principalmente aquela com histórico familiar positivo em relação à dislipidemia, DCV prematura, mortes precoces por AVC e/ou outros fatores de risco para doenças cardiovasculares^{11,12}.

Estudos mostraram que pessoas com fatores de risco apresentavam maior prevalência da doença. No entanto, a triagem muito precoce (ou infantil) serve principalmente para detectar casos de hipercolesterolemia familiar. Por outro lado, as diretrizes europeias e a American Academy of Pediatrics (AAP) sugerem o rastreio desta condição apenas se o paciente tiver os fatores de risco (e não universalmente) e menos de 21 anos de idade. Maiores de 21 anos devem realizar o teste universal, e a frequência em geral

do teste lipídico em jejum é a cada 4 a 6 anos. A triagem avalia principalmente os níveis de triglicerídeos, colesterol total, HDL-C, LDL-C e não-HDL-C^{13,14}.

4. DIAGNÓSTICO

Geralmente, a dislipidemia é assintomática e diagnosticada acidentalmente ou por meio de triagem. Porém, em casos graves, o paciente pode apresentar um dos sintomas das complicações (doença arterial coronariana ou periférica), como dor nas pernas, dor no peito, tontura, palpitações, inchaço dos membros inferiores ou veias, como no pescoço ou estômago, e desmaios. O principal exame laboratorial para diagnóstico é o teste lipídico em jejum e o paciente deve estar em jejum de pelo menos 12 horas antes de colher a amostra de sangue. Este teste fornece os valores de colesterol total, triglicerídeos e HDLC em jejum, e a concentração de LDL-C pode ser calculada usando a equação de Friedewald. Esta equação é usada desde que o triglicerídeo e os valores sejam inferiores a 400 mg/dL (4,5 mmol por L). Caso seja maior, é necessário solicitar a dosagem direta de LDL-C¹.

Outro exame inicial é o perfil lipídico sem jejum, que caso registre valor elevado (triglicerídeos acima de 400 mg/dL) deve ser feito posteriormente. Se o paciente apresentar valores limitrofes de colesterol alto com HDL baixo, uma análise de lipoproteínas deve ser realizada. A análise também é indicada caso o paciente tenha colesterol alto ou apresente dois fatores de risco. Esses fatores incluem idade – mais de 45 anos para homens e 55 anos para mulheres –, menopausa prematura – sem terapia de reposição de estrogênio –, histórico familiar de doença cardiovascular (DCV), diabetes, tabagismo, hipertensão e doença cerebrovascular ou vascular periférica. Caso o diagnóstico seja estabelecido, as causas secundárias devem ser investigadas adequadamente e descartadas^{1,14}.

A dislipidemia infantil, por sua vez, conta com diferentes pontos de corte derivados da norma populacional. Normalmente, valores de colesterol total iguais ou superiores a 200 mg/dL ou LDL-C iguais ou superiores a 130 mg/dL são considerados altos. Embora a dislipidemia na infância seja tipicamente multifatorial, as causas genéticas se apresentam nesta idade com concentrações lipídicas muito elevadas^{13,15}.

5. MEDIÇÃO LIPÍDICA DE PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Dado o maior foco em limites específicos de LDL-C para decisões de manejo, as diretrizes American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA) e European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) se concentram na medição dos lipídios com precisão. Historicamente, as medições lipídicas foram realizadas em jejum. Porém, estudos recentes mostraram resultados numéricos semelhantes^{15,16} e valor prognóstico^{17,18} de lipídios ao comparar amostras em jejum e sem jejum.

Juntamente com a conveniência adicional para os pacientes, as análises lipídicas sem jejum se tornaram mais prevalentes, especialmente para fins de triagem populacional. Nesse caso, tanto as diretrizes ACC/AHA quanto ESC/EAS endossam perfis lipídicos em jejum ou sem jejum para fins de avaliação de risco. Para a investigação de dislipidemias genéticas ou graves, entretanto, o jejum é preferido. Os níveis de LDL-C são normalmente estimados pela fórmula de Friedewald, sendo¹⁵⁻¹⁸:

LDL-C = (colesterol total) – (triglicerídeos/5) – (colesterol de lipoproteína de alta densidade).

Embora esta fórmula seja apropriada para a maioria dos pacientes, está bem estabelecido que a equação pode ser imprecisa no contexto de triglicerídeos significativamente elevados ou níveis muito baixos de LDL-C. Nesses casos, o método de Martin/Hopkins modificado – que foi validado no cenário de triglicerídeos > 150 mg/dL ou LDL-C < 70 mg/dL – pode ser considerado para uma medição mais precisa e administração do tratamento mais adequado¹⁹.

6. TERAPIA HIPOLIPEMIANTE

O objetivo principal da terapia hipolipemiante é a redução do LDL-C. As partículas de LDL constituem o produto final do metabolismo das lipoproteínas e devem ser eliminadas por meio de uma via endossomal por receptores de lipoproteínas hepáticas, como o receptor de LDL e a proteína 1 relacionada ao receptor de LDL. Embora os objetivos precisos para a redução do LDL-C tenham sido uma questão de intenso debate, dados em evolução tornaram claros os riscos cardiovasculares associados ao LDL-C elevado e os benefícios de reduzi-lo abaixo dos 70 mg/dL em pacientes de alto risco ou com histórico de eventos adversos anteriores de DVC^{20,21}.

As recomendações e a conscientização sobre a importância do manejo em grupos de alto risco se estenderam além dos comitês de diretrizes em cardiologia, com a Endocrine Society recomendando um LDL-C <55 mg/dL para pacientes com DCV estabelecida ou múltiplos fatores de risco em suas diretrizes para pacientes com distúrbios endócrinos²². As diretrizes recentes foram além nas metas de redução de lipídios, com as diretrizes da ESC/EAS recomendando um LDL-C <55 mg/dL para pacientes com risco muito alto na prevenção primária e secundária (recomendação Classe I), e uma meta de <40 mg/dL para paciente com um segundo evento de DCV aterosclerótica dentro de 2 anos após o incidente (Classe IIb)^{23,24}.

Porém, logo após o início do tratamento, o alcance dos níveis-alvo de LDL-C e a manutenção de terapias hipolipemiantes permanecem abaixo do ideal²⁵. Por isso, a atenção às modalidades de tratamento orientadas pelas diretrizes e à continuidade dos cuidados é essencial para o bem-estar do paciente a longo prazo.

6.1 ESTATINAS

As estatinas inibem a 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, a enzima limitante da taxa na biossíntese do colesterol. A redução do colesterol intracelular gera uma regulação positiva dos receptores de LDL na superfície dos hepatócitos, o que aumenta sua capacidade de eliminação de LDL. As estatinas também contam com propriedades anti-inflamatórias nos locais de disfunção endotelial e ateroma, o que ajuda a restaurar a função endotelial e estabilizar a placa²⁶⁻²⁸. Com base em uma das mais importantes meta-análises de estatinas na prevenção secundária, a Cholesterol Treatment Trialists Collaboration verificou que a redução de 1 mmol/L (ou 39 mg/dL) de LDL-C resultou em uma diminuição de 12% em todos os níveis de colesterol, de 23% no infarto do miocárdio (IM) ou morte coronariana, de 24% na revascularização coronariana e de 17% no acidente vascular cerebral não fatal²⁹.

A terapia com estatinas também diminuiu eventos agudos de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) na prevenção primária, assim como em pacientes com diabetes mellitus, hipertensão e aumento do tônus inflamatório sistêmico, sendo recomendada como primeira linha na prevenção primária e secundária de doença cardiovascular (DCV)^{30,31}. Sua administração deve ser orientada pelos sintomas do paciente e pela tolerância à medicação, considerando que as informações disponíveis até o momento – que sugerem que os benefícios derivados de níveis lipídicos mais baixos – vão muito além dos níveis recomendados pelas diretrizes³⁰. Com base nas diretrizes, a dose mais apropriada de estatina depende da condição subjacente ou da medição de lipídios no sangue^{30,31}.

As estatinas estão entre as classes de medicamentos mais intensivas e estudadas na história médica e apresentam um perfil de risco-benefício estruturado. Apesar do foco em eventos adversos, como mialgia e rabdomiólise, vários ensaios randomizados demonstraram que sintomas comuns ocorrem com frequência semelhante nos braços de estatina e placebo^{32,33}. As diretrizes de colesterol da AHA/ACC recomendam uma discussão sobre riscos e benefícios antes do início do uso de estatinas, além de uma avaliação dos fatores predisponentes a efeitos colaterais, como idade avançada, trauma e exercícios frequentes³⁰. Nos pacientes com fraqueza muscular objetiva, é recomendável verificar a creatinina quinase para avaliar a presença de rabdomiólise, pois requer a suspensão das estatinas, embora sua ocorrência seja rara. O monitoramento laboratorial da creatinina quinase sérica após o início da estatina não é recomendado naqueles com sintomas leves/moderados ou sem fraqueza muscular objetiva³¹.

Dados obtidos no ensaio Self-Assessment Method for Statin Side-effects Or Nocebo (SAMSON)³⁴ indicam que em pacientes randomizados para um protocolo de tratamento de 12 meses, incluindo 4 meses de atorvastatina (20 mg), 4 meses de placebo e após 4 meses sem tratamento, os escores de sintomas relatados pelos pacientes não foram diferentes entre

os meses de estatina e aqueles de placebo. Embora reconheçam que um ensaio de 4 meses com estatinas pode não ser adequado para avaliar todos os casos de intolerância, os pesquisadores estimam que até metade dos casos de intolerância são atribuíveis ao efeito nocebo, pelo qual os efeitos secundários adversos se desenvolvem às expectativas negativas de uma intervenção terapêutica específica.

Estudos anteriores sugeriram que a maioria dos pacientes (72,5%) com intolerância às estatinas pode tolerar uma estatina quando passam de uma dose diária para uma dose intermitente, ao mesmo tempo que conseguem uma redução significativa no LDL-C³⁵. Entre aqueles com sintomas leves/moderados, as diretrizes recomendam a interrupção até que os sintomas melhorem, seguida de nova administração em dose reduzida ou teste de um agente alternativo. Nos que não conseguem tolerar a terapia com estatinas com risco elevado de DCVA, recomenda-se a transição para terapia hipolipemiante sem estatina³¹.

Efeitos colaterais adicionais, como diabetes recente, chamaram a atenção dos pacientes que iniciam a terapia com estatinas. Embora também existam evidências que sugerem um risco aumentado de diabetes incidente em certas populações – especialmente em ensaios que incluíram participantes mais velhos – este risco é pequeno e compensado pelos benefícios derivados de uma redução de eventos cardiovasculares com o uso de estatinas^{36,37}. O estudo JUPITER mostrou que a terapia com rosuvastatina acelerou o tempo para o surgimento de diabetes tipo 2 em apenas 5,5 semanas em comparação com pacientes tratados com placebo, enquanto estudos adicionais mostraram que a maioria dos pacientes que desenvolvem diabetes têm síndrome metabólica subjacente no início do estudo³¹.

As diretrizes europeias recomendam a avaliação de risco, sendo ainda mais restritas nas recomendações para populações diabéticas, com uma meta de redução do LDL-C $\geq 50\%$ em relação ao valor basal e < 70 mg/dL para pacientes de alto risco e LDL-C < 55 mg/dL para pacientes com risco muito alto³¹. Nos indivíduos com diabetes estabelecido, o início de uma estatina de intensidade moderada é recomendado para aqueles com idade entre 40 e 75 anos pelas diretrizes da AHA/ACC, independentemente do risco de DCVA em 10 anos, devido aos benefícios cardiovasculares significativos derivados (com alta intensidade recomendada para aqueles com risco adicional fatores)³⁰. Meta-análises reforçam os benefícios da intensificação da terapia com estatinas quando apropriado, com uma redução 3 vezes maior em eventos cardiovasculares em comparação com o risco de diabetes recente entre aqueles que tomam altas doses em comparação com estatinas em doses moderadas^{38,39}.

Apesar dos benefícios bem estabelecidos nas populações recomendadas pelas diretrizes, a terapia com estatinas continua subprescrita e subtitulada devido ao desinteresse clínico^{40,41}. Tentativas recentes de utilizar registros eletrônicos de saúde para melhorar os padrões de prescrição entre os médicos não aumentaram as taxas de cumprimento das metas,

enquanto os padrões de desprescrição em adultos mais velhos mostraram associações com o aumento do risco de DCV^{42,43}. Os dados sugerem que as taxas de descontinuação são mais altas nos primeiros 30 dias após o início, destacando ainda mais a importância do acompanhamento rigoroso e do monitoramento longitudinal⁴⁴.

Além disso, as mulheres têm menos probabilidade do que os homens de preencher prescrições de estatinas de alta intensidade após IM, com menor probabilidade de receberem a dose necessária de estatina⁴⁵. Os problemas de adesão não são isentos de complicações, com pesquisas indicando um aumento de 25% na mortalidade entre grupos de estatinas com alta e baixa adesão após um IM⁴⁶.

6.2 EZETIMIBA

A ezetimiba é um agente redutor do LDL-C, usado principalmente em pacientes acima da meta, apesar da terapia com estatinas máxima tolerada ou com intolerância parcial ou completa às estatinas. Tem como alvo a absorção intestinal do colesterol, inibindo a proteína semelhante a Niemann-Pick C1 na borda em escova do jejuno. Como resultado, micelas carregadas com fontes dietéticas e biliares de lipídios não são absorvidas. Isto leva a uma redução nos reservatórios de colesterol hepático, a um aumento na expressão do receptor hepático de LDL e à subsequente redução do LDL-C na circulação. Esse mecanismo, no entanto, opera em adição à terapia com estatinas⁴⁷.

Como a inibição da HMG-CoA redutase pelas estatinas leva a um aumento compensatório na absorção intestinal de colesterol, ele é bloqueado pela ezetimiba, levando a uma redução complementar do LDL-C. Como mecanismo compensatório, a interrupção da captação intestinal de colesterol pela ezetimiba, quando administrada em monoterapia, gera um aumento na produção endógena de colesterol hepático, aumentando a atividade da HMG CoA redutase. Quando tomado em combinação, isso é evitado pela administração de estatinas⁴⁷.

A eficácia clínica da ezetimiba foi testada em vários ensaios clínicos. O estudo Better Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International (IMPROVE-IT)⁴⁸ incluiu 18.144 participantes com IM recente e mostrou que a ezetimiba, além da sinvastatina, reduziu tanto o LDL-C quanto eventos cardiovasculares. Para isso, os pesquisadores utilizaram um regime de estatinas de intensidade moderada para alcançarem reduções significativas de lipoproteínas séricas com um LDL-C médio de 53,7 mg/dL no tratamento com sinvastatina-ezetimiba. Análises post hoc registraram reduções de risco relativo no endpoint primário composto de 14% para pacientes diabéticos e 20% em pacientes com histórico de cirurgia de revascularização do miocárdio. Entre os pacientes com histórico prévio de acidente vascular cerebral (AVC), a redução relativa do risco de AVC secundário foi de 40% ao comparar a terapia combinada com a monoterapia com sinvastatina.

O estudo SHARP⁴⁹ – realizado com 9.270 pacientes com doença renal crônica randomizadas para sinvastatina mais ezetimiba versus placebo – demonstrou segurança e uma redução significativa em eventos cardiovasculares maiores em comparação com o placebo. Embora o ensaio não tenha sido desenvolvido para diferenciar coortes de doença renal crônica em diálise e não diálise, e não incluiu um ensaio apenas com sinvastatina, a análise de subgrupo não sugeriu que os efeitos proporcionais nos eventos ateroscleróticos diferissem entre os grupos. Além disso, a necessidade de revascularização coronária foi reduzida entre os pacientes randomizados para ezetimiba

Estudo prospectivo randomizado, aberto e cego de desfecho conduzido no Japão, o Ezetimiba Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerosis in 75 or Older (EWTOPIA 75)⁵⁰ destacou o benefício da ezetimiba em uma população idosa de prevenção primária. Nos 3.796 participantes com idade ≥ 75 anos sem DCVA conhecida, mas com LDL-C elevado, randomizados para ezetimiba versus placebo, a ezetimiba mostrou uma taxa reduzida de morte cardíaca súbita, IM, AVC ou revascularização coronariana. Outros estudos demonstraram que o efeito colateral e o perfil de segurança da ezetimiba são favoráveis, sem diferenças significativas em mialgias, rabdomiólise, efeitos gastrointestinais, transaminases ou creatinina quinase quando adicionada à monoterapia com estatinas⁴⁹.

As diretrizes da AHA/ACC, por sua vez, recomendam a adição de ezetimiba para pacientes com DCV com risco muito alto e LDL-C ≥ 70 mg/dL, apesar da terapia com estatinas máxima tolerada, assim como aqueles considerados para terapia com um anticorpo monoclonal pró-proteína convertase subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9)³⁰, enquanto as diretrizes europeias orientam que a ezetimiba deve ser adicionada à estatina máxima tolerada, se necessário, para atingir as metas de LDL-C³¹.

6.3 INIBIDORES DA PRÓ-PROTEÍNA CONVERTASE SUBTILISINA/KEXIN TIPO 9 (PCSK9)

Os anticorpos monoclonais PCSK9 melhoraram a capacidade terapêutica de reduzir o LDL-C e melhorar o sucesso do tratamento. Nesse caso, o receptor de LDL (LDLR) nos hepatócitos se liga ao LDL-C no meio extracelular e, por meio de endocitose mediada por receptor, o complexo LDLR-LDL-C é internalizado. Enquanto o LDL-C é direcionado para o lisossoma para digestão e processamento do LDL, o LDLR retorna à superfície celular para iniciar outro ciclo de ligação e absorção das partículas de LDL. Porém, cerca de 1 em cada 500–1000 partículas de LDL está associada a uma molécula PCSK9. Quando um LDLR se liga ao complexo PCSK9/LDL, ele é acompanhado ao lisossoma para degradação, evitando a reciclagem do LDLR, reduzindo a densidade da superfície do LDLR e a

de puração do LDL-C. Ao inibir a PCSK9, a proteólise do LDLR é reduzida e a capacidade dos hepatócitos de eliminar o LDL-C do sangue aumenta⁵¹.

Ensaio randomizado verificaram que os anticorpos monoclonais PCSK9 reduzem o risco de DCVA. O Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER)⁵², por exemplo, avaliou evolocumabe versus placebo em pacientes já submetidos a tratamento com estatinas. O estudo – que incluiu 27.564 participantes com DCVA, de 1.242 locais em 49 países – registrou uma redução média no LDL-C basal de 59%, de 92 para 26 mg/dL, associada a uma diminuição estatisticamente significativa de 20% no composto de morte cardiovascular, AVC e IM. Os resultados indicaram que mesmo em pacientes próximos das metas de LDL-C definidas pelas diretrizes, reduções adicionais no LDL-C proporcionaram benefícios. No quartil basal mais baixo de LDL-C, por exemplo, uma redução na mediana de LDL-C de 73 para 22 mg/dL foi associada a uma redução de 22% na morte cardiovascular, AV e IM.

Análises posteriores apoiam ainda mais a redução do LDL-C abaixo de 40 mg/dL, uma meta consistente com as recomendações das diretrizes europeias para pacientes que sofrem um evento secundário dentro de dois anos após o primeiro incidente. A redução do risco foi contínua mesmo quando o LDL-C atingido na terapia se aproximou de zero⁵³.

O ensaio de avaliação dos resultados cardiovasculares após uma síndrome coronariana aguda (SCA) durante o tratamento com alirocumabe (ODYSSEY OUTCOMES)⁵⁴ incluiu 18.924 pacientes com SCA nos últimos 1 a 12 meses, que já estavam recebendo terapia com estatinas de alta intensidade. O grupo foi randomizado para receber alirocumabe versus placebo, demonstrando que as reduções no LDL-C foram significativas, com uma diminuição média do LDL-C de 62,7% (LDL-C 38 mg/dL), 61,0% (42 mg/dL) e 54,7% (53 mg/dL) aos 4, 12 e 48 meses, respectivamente. O desfecho primário de morte cardiovascular, IM não fatal, AVC não fatal ou hospitalização por angina instável ocorreu em 9,5% no grupo do alirocumabe e em 11,1% no grupo do placebo.

Em outros ensaios, os efeitos destes medicamentos foram avaliados no cenário cardiovascular agudo. No estudo EVOPACS⁵⁵, 308 pacientes com SCA receberam evolocumabe ou placebo, além de estatina de alta intensidade. Os participantes tratados obtiveram reduções no LDL-C, com 95,7% dos pacientes atingindo uma meta de LDL-C definida pelas diretrizes de <70 mg/dL versus 37,6% do grupo placebo.

Além de dados sobre sua eficácia, os anticorpos PCSK9 também demonstraram ser seguros. Nem o FOURIER nem o ODYSSEY Outcomes exibiram qualquer diferença significativa nos eventos adversos, além das reações locais no local da injeção e aquelas classificadas em geral como leves (eritema, prurido e inchaço). Somente 0,1% dos participantes em cada grupo interromperam o uso do medicamento devido a reações no local da injeção)^{52,53,56,57}. Também não foi encontrada diferença significativa nas medidas da função cognitiva entre os grupos. Este resultado foi explorado

mais detalhadamente no estudo EBBINGHAUS, que avaliou 1.204 participantes que receberam evolocumabe versus placebo, além da terapia com estatinas, em uma ampla série de medidas neurocognitivas e de função executiva durante 19 meses⁵⁶.

Esses resultados indicam que a inibição da PCSK9 é uma importante opção de tratamento para redução de lipídios em pacientes com intolerância a estatinas. No estudo Goal Achievement após a utilização de um anticorpo anti-PCSK9 em indivíduos intolerantes a estatinas, o evolocumabe induziu um declínio de 41% a 63% nos níveis de LDL-C, sem causar efeitos colaterais significativos em pacientes com histórico de intolerância a estatinas⁵⁸. Seus resultados foram confirmados pelo estudo ODYSSEY ALTERNATIVE, que comparou o alirocumabe à ezetimiba e à atorvastatina. A terapia com alirocumabe gerou uma redução maior no LDL-C do que a ezetimiba (diminuição média de 45% vs. 15%), associada a uma menor frequência de efeitos colaterais relacionados ao músculo esquelético do que pacientes randomizados para receber atorvastatina⁵⁹.

6.4 INCLISIRAN

Nova abordagem para a redução do LDL-C, o inclisiran é um pequeno RNA interferente sintético (siRNA) conjugado com N-acetilgalactosamina triantenária, sendo seu alvo o mRNA para PCSK9. As porções N-acetilgalactosamina permitem que o inclisiran se ligue especificamente aos receptores de asialoglicoproteínas, que são altamente expressos ao longo da superfície dos hepatócitos. No meio intracelular, o inclisiran se une ao complexo silenciador induzido por RNA (RISC), permitindo que as endonucleases hidrolisem o mRNA da PCSK9, inibindo assim sua expressão⁶⁰.

Ensaio de fase I mostraram que se trata de uma estratégia eficaz, com participantes randomizados para inclisiran exibindo uma redução média de 70% na proteína PCSK9 circulante e uma redução de 40% no LDL-C em comparação ao placebo⁶¹. Uma vantagem adicional do inclisiran é que, ao contrário das injeções de anticorpos PCSK9, que são administradas a cada 2 a 4 semanas, o inclisiran demonstrou efeito quando administrado apenas duas vezes por ano⁶².

6.5 ÁCIDO BEMPEDOICO

O ácido bempedoico é um novo agente redutor do LDL-C, capaz de inibir a via de síntese do colesterol no nível da ATP citrato liase. Atuando no nível da HMG-CoA redutase, a ATP citrato liase é uma enzima que integra o metabolismo de lipídios e carboidratos. Catalisa a conversão de citrato em oxaloacetato e acetil CoA. O acetil CoA é então desviado para a biossíntese de ácidos graxos ou colesterol. O ácido bempedoico é um pró-fármaco ativado em seu tioéster CoA bioquimicamente ativo pela acil-CoA sintetase I

de cadeia muito longa. Essa ativação ocorre somente no fígado, potencialmente atenuando queixas musculares prevalentes com o uso de estatinas⁶³.

Ensaio de fase II com ácido bempedoico em monoterapia observaram uma redução média de até 27% no LDL-C em 177 pacientes com LDL-C elevado no início do estudo⁶⁴. O estudo CLEAR Harmony⁶⁵, por sua vez, randomizou 2.230 pacientes em terapia com estatinas máxima tolerada para ácido bempedoico versus placebo e registrou uma redução 18,1% maior no LDL-C. Não houve aumento estatisticamente significativo na taxa de qualquer evento adverso em comparação ao placebo. A taxa de descontinuação do ácido bempedoico devido a eventos adversos foi maior, assim como diabetes de início recente ou agravamento e gota.

Ensaio subsequentes destacaram eficácia como agente hipolipemiante, além de outras terapias hipolipemiantes não estatinas, como a ezetimiba, com ácido bempedoico e combinação de ezetimiba em pacientes em uso de estatina máxima tolerada, demonstrando ser mais eficaz que a ezetimiba ou o ácido bempedoico além da estatina isolada. A combinação de ácido bempedoico e ezetimiba reduz o LDL-C em uma média de 38% em comparação com o placebo⁶⁴.

Esses resultados foram reforçados pelo estudo CLEAR Wisdom⁶⁶, que randomizou 779 pacientes em terapia hipolipemiante máxima tolerada para ácido bempedoico versus placebo e encontrou uma redução aumentada de 13% no LDL-C para pacientes administrados com ácido bempedoico. Embora a redução do LDL-C tenha sido significativa – uma diminuição de 18% versus placebo nos pacientes que receberam estatinas toleradas ao máximo e uma diminuição de 24% naqueles com intolerância às estatinas – o aumento de eventos adversos associados foi observado em relação à gota e níveis de ácido úrico. O ensaio também traçou uma associação com níveis aumentados de enzimas hepáticas e uma redução na taxa de filtração glomerular. Existe um pequeno risco de ruptura do tendão, cuja etiologia não é compreendida.

A capacidade do ácido bempedoico de reduzir o risco de eventos cardiovasculares agudos está sendo avaliada no estudo CLEAR Outcomes⁶⁷, realizado com 14.014 pacientes com intolerância a estatinas, que comparará o ácido bempedoico com placebo em um contexto sem estatinas. Embora as taxas globais de acontecimentos adversos tenham sido até o momento semelhantes nos grupos tratamento e placebo, houve um aumento nos níveis de ácido úrico no sangue e na gota em comparação com o placebo. Nesse caso, a hiperuricemia foi observada em 2,7% dos pacientes que receberam ácido bempedoico e 0,4% do grupo placebo.

7. HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOZIGÓTICA

A hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoFH) é um distúrbio autossômico codominante, causado principalmente por mutações no gene LDLR, embora mutações nos genes para apoB100, PCSK9 e proteína adaptadora de clatrina-1 também possam dar origem à HF fenotípica. Trata-se de uma dislipidemia menos grave, definida pela herança de apenas um alelo mutante, caracterizada por níveis de LDL-C de 500 a 1.000 mg/dL e risco aumentado de início prematuro de DCVA e eventos cardiovasculares⁶⁸.

Embora terapias hipolipemiantes bem estudadas, como estatinas e ezetimiba, continuem sendo de primeira linha para pacientes com HFHo, muitas vezes são necessárias opções adicionais para reduzir os níveis de colesterol da maneira mais segura e rápida. Assim como nas populações com DCVA de alto risco, os anticorpos monoclonais PCSK9 se mostraram promissores em pacientes com HoFH. No ensaio Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects with LDL Receptor Abnormalities (TESLA Parte B)⁶⁹, pacientes em terapia hipolipemiante estável foram randomizados para placebo versus evolocumabe a cada 4 semanas, durante 12 semanas. O grupo tratado experimentou uma redução de 30,9% no LDL-C em comparação ao placebo. O estudo ODYSSEY HoFH⁷⁰, por sua vez, verificou em uma coorte de 69 pacientes com HoFH randomizados para alirocumabe versus placebo e terapia padrão (incluindo afese) uma diferença de 35,6% na média de LDL-C para alirocumabe versus placebo em 12 semanas.

O mipomersen é um oligonucleotídeo antisense que se liga ao mRNA da apoB e promove sua hidrólise pela RNase H. A inibição da produção hepática de apoB diminui a secreção hepática de VLDL, havendo assim menos lipoproteínas para formar LDL no soro. Indicado para o tratamento da HFHo a eficácia desse medicamento é independente da biodisponibilidade do LDLR. Em um estudo com 45 participantes com HoFH durante 26 semanas, Raal et al⁷¹ relataram uma diminuição de 24,7% no LDL-C. O tratamento com mipomersen está associado a um aumento no conteúdo de gordura hepática. Embora tenha sido aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da HFHo, as diretrizes americanas e europeias não o recomendam como opção terapêutica neste momento. O mipomersen deve ser utilizado apenas após uma avaliação de risco e estratégia de mitigação destinada a reduzir o risco de hepatotoxicidade⁷².

Inibidora da pequena molécula de proteína microsomal de transferência de triglicerídeos – uma enzima do retículo endoplasmático importante para a produção de VLDL-C no fígado e quilomícrons pelos enterócitos –, a lomitapida é reduz os níveis plasmáticos de lipoproteínas contendo apoB, incluindo VLDL-C e LDL-C. Dados de ensaios clínicos em 29 pacientes com HFHo mostraram que esta estratégia é eficaz, com uma redução média de 50% do LDL-C no seguimento de 26 semanas, quando a lomitapida foi adicionada à terapia hipolipemiante basal⁷³.

As complicações primárias foram gastrointestinais, com 27/29 participantes notando pelo menos um efeito colateral gastrointestinal, a maioria categorizado como leve a moderado. O conteúdo médio de gordura hepática aumentou de 1% no início do estudo para 8,6% em 26 semanas. No seguimento prolongado de até 126 semanas, a redução do LDL-C foi mantida em 45,5% em relação ao valor basal, enquanto a incidência de complicações gastrointestinais relatadas também foi menor, em 42,1%. Além disso, 21,1% dos pacientes apresentaram elevação de AST ou ALT 5 vezes o limite superior do normal⁷³.

O evinacumabe, por sua vez, é um anticorpo monoclonal direcionado contra angiopoietina-like 3 (ANGPLT3), uma enzima que inibe a lipase endotelial e a lipase lipoprotéica, sendo recentemente aprovado pela FDA para o tratamento de HoFH. Dados do ensaio ELIPSE HoFH⁷⁴ mostraram que em 65 pacientes randomizados, o evinacumabe intravenoso induziu uma diferença média de 49% no LDL-C entre os grupos tratado e placebo em 24 semanas. Essas alterações no LDL-C são atribuídas ao aumento da depuração de partículas de LDL pelos receptores de lipoproteínas remanescentes hepáticas. Outros estudos mostraram que a administração subcutânea de evinacumabe foi igualmente eficaz, com uma diferença de 56% entre os grupos na redução do LDL-C entre evinacumabe versus placebo⁷⁵.

Além da terapia medicamentosa, a aférese desempenha um papel importante em pacientes com HFHo. A história da troca plasmática e da plasmaférese é longa, com dados que comprovam seu uso na redução de lipídios há décadas⁷⁶⁻⁷⁸. Ainda não foram realizados estudos adicionais sobre novas terapêuticas, em substituição ou em adição à aférese, embora os dados de um pequeno estudo de coorte de lomitapida versus aférese sugiram que a lomitapida pode ter mais sucesso na redução do LDL-C do que a aférese⁷⁹. Em contraste, o German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR)⁸⁰ relatou uma redução de 78% nos principais eventos coronários agudos após dois anos de terapia de aférese.

Na aférese, no entanto, o rebote é rápido, exigindo tratamento frequente para uma redução eficaz do LDL-C. Embora limitados, os dados sobre seus resultados cardiovasculares permanecem mistos, com estudos mostrando progressão da doença apesar da aférese⁸¹. A aférese reduz o LDL-C em pacientes com HFHo em aproximadamente 57% a 75%⁸². Ao contrário da troca de plasma, onde todo o compartimento plasmático é removido e substituído, retirando assim o LDL-C e os componentes benéficos do plasma, como a imunoglobulina, a aférese tem como alvo o LDL-C para a remoção do plasma de forma bastante específica⁸³.

8. HIPERTRIGLICERIDEMIA COMO FATOR DE RISCO PARA DCVA

A redução da LDL não é o único componente da mitigação do risco de DCVA dependente de lipídios, sendo um risco residual significativo associado a níveis elevados de triglicérides⁸⁴. Durante algum tempo, a avaliação do risco associado aos triglicérides elevados foi ignorada, com estudos após a descoberta das estatinas mais centrados no LDL⁸⁵. Os triglicérides são transportados em partículas de VLDL e quilomícrons. Em um painel lipídico, os triglicérides elevados atuam como substitutos das lipoproteínas apoB, como o VLDL, e contribuem para o risco/doença cardiovascular. Semelhante ao LDL, as lipoproteínas enriquecidas com triglicérides entram na íntima arterial, onde são eliminadas por macrófagos ativados e contribuem para a formação de células espumosas e estrias gordurosas⁸⁶.

Um dado interessante é que a hiperquilomicronemia não está associada ao aumento do risco de DCVA, mas está altamente associada ao risco de pancreatite. Os quilomícrons parecem ser grandes demais para entrar na íntima e serem eliminados pelos macrófagos. Isto destaca a característica essencial dos triglicérides elevados no aumento do risco de DCVA, que é a entrada pela parede arterial. A hipertrigliceridemia também está relacionada à síndrome metabólica, aumento dos níveis séricos de apo CIII, hipercoagulabilidade, disfunção endotelial e aumento da inflamação intravascular, todos os quais contribuem para o risco de DCVA⁸⁷.

Resultados de estudos têm apoiado triglicérides elevados como um fator de risco independente para DCVA. Em uma análise post hoc do estudo Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE-IT TIMI 22)⁸⁸, níveis baixos de triglicérides em 4.162 pacientes com SCA recente foram associados a uma taxa reduzida de eventos cardíacos recorrentes, independentemente dos níveis de LDL-C obtidos.

Entre os participantes dos estudos Study of RO4607381 in Stable Coronary Heart Disease Patients with Recent Acute Coronary Syndrome (dal-OUTCOMES) e Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL), os níveis de triglicérides se correlacionaram com o risco cardiovascular de curto e longo prazo. Em uma coorte de 29.039 participantes, o estudo Copenhagen General Population exibiu não apenas risco aumentado em associação com triglicérides elevados, mas também que, por partícula, o VLDL era mais aterogênico do que as lipoproteínas alternativas contendo apoB, como IDL ou LDL⁸⁹.

No estudo Progression of Early Subclinical Atherosclerosis⁹⁰, os participantes com triglicérides >150 mg/dL apresentaram um risco significativamente aumentado de aterosclerose subclínica, assim como do número de territórios vasculares não coronarianos afetados. Além disso, a inflamação arterial e o número de placas inflamadas aumentaram à medida

que os triglicerídeos aumentaram. Níveis elevados de triglicerídeos duplicaram o risco de inflamação arterial.

8.1 MUDANÇAS DE ESTILO DE VIDA

Mudanças no estilo de vida com aumento da prática de exercícios físicos regulares e ajustes nas necessidades dietéticas são terapia de primeira linha para hipertrigliceridemia. Atenção adicional deve ser dada à avaliação de fatores secundários que podem levar a níveis elevados de triglicerídeos, como obesidade, resistência à insulina, diabetes mellitus, doença renal crônica, doença hepática, tabagismo e hipotireoidismo. Alguns medicamentos também podem induzir ou piorar a hipertrigliceridemia, como diuréticos tiazídicos, estrogênios orais, retinóides, inibidores de protease, glicocorticoides, entre outros. A terapia com estatinas é amplamente considerada pelas diretrizes como o tratamento de primeira linha do risco de DCVA para pacientes com triglicerídeos elevados, registrando reduções substanciais nos níveis de triglicerídeos em paralelo com o aumento da intensidade da estatina^{30,31}.

8.2 BENEFÍCIOS DOS FIBRATOS

Agonistas do receptor α ativados por proliferadores de peroxissoma, os derivados do ácido fíbrico (fibratos) afetam a transcrição do gene nuclear e o metabolismo das lipoproteínas a jusante, contribuindo com a redução dos triglicerídeos séricos³¹. Os fibratos aumentam a expressão da lipase lipoproteica, reduzem a apo CIII (inibidor da lipase lipoproteica) e estimulam a produção de apo CII (ativador da lipase lipoproteica). Também estimulam a produção de apo AI e a biogênese de HDL. Os primeiros ensaios randomizados no Helsinki Heart Study e no Veterans Affairs Cooperative Studies Program High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT), realizados em homens, registraram reduções de 34% e 24%, respectivamente, em eventos cardiovasculares com o uso de gemfibrozil^{91,92}. Apesar disso, o uso do gemfibrozil se tornou limitado, pois ele não deve ser administrado com estatina. A gemfibrozil inibe múltiplas glucuronosiltransferases, o que impede a glicuronidação e a eliminação das estatinas, elevando o risco de rabdomiólise⁹³.

O ensaio Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD)⁹⁴, uma grande coorte de 9.795 participantes com diabetes mellitus tipo 2 randomizados para fenofibrato ou placebo, não atingiu o objetivo primário para redução de eventos cardiovasculares. Apesar disso, registrou uma redução de 24% no IM não fatal e de 21% na revascularização coronária, assim como reduções em eventos microvasculares, como retinopatia proliferativa, edema macular ou amputação de membros inferiores.

O ensaio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)⁹⁵, realizado com 5.518 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e

uso de sinvastatina, randomizou participantes para fenofibrato versus placebo, não encontrando diferença significativa em eventos cardiovasculares ou quaisquer resultados secundários. Uma metanálise dos principais estudos sobre o benefício dos fibratos em subgrupos com níveis elevados de triglicérides mostrou uma redução significativa em eventos cardiovasculares em comparação com aqueles sem triglicérides elevados⁹⁶.

Apesar dos resultados, as diretrizes permanecem em dúvida nas recomendações sobre a terapia com fibratos. As diretrizes da AHA/ACC fornecem uma recomendação IIa para fibratos apenas em pacientes com hipertrigliceridemia grave (triglicérides ≥ 1000 mg/dL) e, principalmente, como um mecanismo para prevenir pancreatite aguda³⁰, enquanto as diretrizes europeias são um pouco mais liberais em suas recomendações, fornecendo recomendações IIb para o uso de fibratos – fenofibrato e bezafibrato especificamente – para prevenção primária ou para pacientes com alto risco de meta de LDL-C com triglicérides > 200 mg/dL³¹.

8.2 TERAPIA COM ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3

O interesse na relação entre ácidos graxos ômega-3 e doenças cardiovasculares vem ocorrendo há décadas. Embora produzidas endogenamente em pequena extensão, as fontes dietéticas de ômega-3 são fundamentais e subjacentes à variação nos níveis sanguíneos de ácidos graxos. Os dois ácidos graxos ômega-3 mais importantes são o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA), derivados principalmente da ingestão de peixes⁹⁷. Considera-se que o principal mecanismo de benefício seja a redução dos triglicérides plasmáticos, embora existam muitos efeitos adicionais, como estabilização da membrana celular e propriedades anti-inflamatórias, que provavelmente contribuem além da redução dos triglicérides em graus variados⁹⁸. Na realidade, pensava-se que a prevenção da arritmia cardíaca desempenhava um grande papel por meio da inibição dos canais de sódio dependentes de voltagem e de cálcio do tipo L, reduzindo o potencial arritmogênico dos miócitos cardíacos⁹⁹.

Os ensaios iniciais sobre a suplementação de ômega-3 pareciam apoiar essas considerações. O estudo GISSI-Prevenzione¹⁰⁰, que comparou cápsulas diárias de gel de 850-882 mg de EPA e DHA em uma proporção média de 1:2 versus placebo em participantes com IM recente, por exemplo, detectou uma redução significativa no desfecho primário de IM não fatal, AVC ou morte para pacientes administrados com ômega-3 (redução de 10%), além de uma diminuição 17% na morte cardiovascular

Dados do estudo Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS)¹⁰¹ – realizado com 18.645 participantes randomizados para 1.800 mg de éster etílico de EPA diariamente, mais terapia com estatina em dose baixa versus estatina sozinha – destacaram uma redução de 19% em eventos coronarianos maiores no grupo EPA. No REDUCE-IT¹⁰², um estudo que

incluiu 8.179 pacientes com DCVA estabelecida ou diabetes mellitus e um fator de risco adicional, randomizados para receber 2 g de Vascepa (éster etílico de EPA), duas vezes/ dia, versus placebo, foi obtida uma taxa de redução significativa (25%) em eventos coronarianos maiores no grupo EPA, assim como no IM fatal ou não fatal (31%), no AVC fatal ou não fatal (27%), e na revascularização urgente ou emergente (35% e 20%, respectivamente).

Outros estudos sobre a ingestão de ácidos graxos ômega-3 e terapias combinadas de EPA-DHA em particular, foram todos negativos. Não existem ensaios clínicos que tenham testado o impacto da monoterapia com DHA em eventos cardiovasculares. O ensaio Alpha-Omega⁹⁷, que avaliou o uso de terapia combinada de EPA-DHA em baixas doses (400 mg), 2 g de ALA diariamente, ou ambos EPA-DHA e ALA, em 4.837 participantes com infarto do miocárdio prévio, não encontrou redução significativa em eventos cardíacos maiores em qualquer grupo de tratamento. Da mesma forma, resultados negativos para a terapia combinada de EPA-DHA foram encontrados em outros estudos, incluindo o ensaio ASCEND¹⁰³, realizado com 15.480 participantes com diabetes e sem DCVA conhecida, e o recente ensaio STRENGTH¹⁰⁴, que contou com 13.078 participantes com alto risco de DCVA.

As diretrizes atuais, por sua vez, permanecem em dúvida sobre as recomendações relacionadas ao uso de ômega-3, e muitas ainda não incorporaram dados de ensaios divulgados recentemente³⁰. As diretrizes de dislipidemia da EAS/ESC, no entanto, recomendam a adição de Vascepa 2 g duas vezes ao dia em pacientes com alto teor de colesterol³¹.

REFERÊNCIAS

1. Rhee EJ, Kim HC, Kim JH, et al. 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia. *Korean J Intern Med.* 2019;34(4):723-771.
2. Mancini JGB, Hegele RA, Leiter LA. Dyslipidemia. *Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee.* 2013;37(1):S110-S116.
3. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):786.
4. Boarescu PM, Boarescu I, Pop RM, Rosan SH, Bocs an IC, et al. Evaluation of oxidative stress biomarkers, pro-inflammatory cytokines, and histological changes in experimental hypertension, dyslipidemia, and type 1 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3)1438.
5. Varzideh F, Jankauskas SS, Kansakar U, Mone P, Gambardella J, et al. Sortilin drives hypertension by modulating sphingolipid/ ceramide

homeostasis and by triggering oxidative stress. *J Clin Invest.* 2022;132(3):e156624.

6. Aggarwal H, Pathak P, Singh P, Gayen JR, Jagavelu K, et al. Systemic insulin resistance and metabolic perturbations in chow fed inducible nitric oxide synthase knockout male mice: partial reversal by nitrite supplementation. *Antioxidants* 2020;9(8): 736.

7. Pathak P, Kanshana JS, Kanuri B, Rebello SC, Aggarwal H, et al. Vasoreactivity of isolated aortic rings from dyslipidemic and insulin resistant inducible nitric oxide synthase knockout mice. *Eur J Pharmacol.* 2019;855:90-97.

8. Gheibi S, Jeddi S, Carlström M, Gholami H, Ghasemi A. Effects of long-term nitrate supplementation on carbohydrate metabolism, lipid profiles, oxidative stress, and inflammation in male obese type 2 diabetic rats. *Nitric Oxide.* 2018;75: 27-41.

9. Al-Sulaiti H, Diboun I, Agha MV, Mohamed FFS, Atkin S, et al. Metabolic signature of obesity-associated insulin resistance and type 2 diabetes. *J Transl Med.* 2019;17(1):348.

10. Vinci SR, Rifas-Shiman SL, Cheng JK, Mannix RC, Gillman MW, de Ferranti SD. Cholesterol testing among children and adolescents during health visits. *JAMA.* 2014;311(17):1804-1807.

11. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. National Heart, Lung, and Blood Institute Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011;128(5):S213–S256.

12. Bell MM, Joseph S. Screening 1140 fifth graders for hypercholesterolemia: family history inadequate to predict results. *Journal American Board Fam Pract.* 1990;3(4):259-63.

13. O'Loughlin J, Lauzon B, Paradis G, Hanley J, Lévy E, Delvin E, Lambert M. Usefulness of the American Academy of Pediatrics recommendations for identifying youths with hypercholesterolemia. *Pediatrics.* 2004;113(6):1723-1727.

14. Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058.

15. Kelishadi R, Haghdoost AA, Moosazadeh M, Keikha M, Aliramezany M. A systematic review and meta-analysis on screening lipid disorders in the pediatric age group. *J Res Med Sci.* 2015;20(12):1191-1199.
16. Donna K. Arnett et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(10):e177-e232.
17. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267-1278.
18. Garber AJ et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 Diabetes management algorithm- 2018 Executive summary. *Endocr Pract.* 2018; 24(1):91-120.
19. Ko A, Choi S, Chang J, Park SM. Effect of lipid-testing interval on stroke risk among newly diagnosed dyslipidemia patients initiated on statins. *J Clin Med.* 2019;8(5):742.
20. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and metanalysis. *JAMA.* 2016;316:1289-1297.
21. Newman CB, Blaha MJ, Boord JB, et al. Lipid management in patients with endocrine disorders: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:3613-3682.
22. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41:407-77.
23. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;307:1302-1309.
24. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38:2459-2472.

25. Gamboa CM, Safford MM, Levitan EB, et al. Statin underuse and low prevalence of LDL-C control among U.S. adults at high risk of coronary heart disease. *Am J Med Sci*. 2014;348:108-114.
26. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med*. 2001;5:378-387.
27. Schonbeck U, Libby P. Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation*. 2004;109:2-18.
28. Nobuhiro T, Hisashi K, Masatoshi I, et al. simvastatin attenuates plaque inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1825-1831.
29. Cholesterol Treatment Trialist's (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective metanalysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *The Lancet*. 2005;366:1267-1278.
30. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ ACC/ AACVPR/ AAPA/ ABC/ ACPM/ ADA/ AGS/ APhA/ ASPC/ NLA/ PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139:e1082-143.
31. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41:111-188.
32. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:464-474.
33. Stoes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36:1012-1022.
34. Howard JP, Wood FA, Finegold JA, et al. Side effect patterns in a crossover trial of statin, placebo, and no treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:1210-1222.

35. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J*. 2013;166:597-603.
36. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *The Lancet*. 2010;375:735-742.
37. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ*. 2013;346:f2610.
38. Waters DD, Ho JE, DeMicco David A, et al. Predictors of new onset diabetes in patients treated with atorvastatin. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1535-1545.
39. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-2207.
40. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association of statin adherence with mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2019;4:206–13.
41. Toth PP, Granowitz C, Hull M, Anderson A, Philip S. Long-term statin persistence is poor among high-risk patients with dyslipidemia: a real-world administrative claims analysis. *Lipids Health Dis*. 2019;18:175.
42. Adusumalli S, Westover JE, Jacoby DS, et al. Effect of passive choice and active choice interventions in the electronic health record to cardiologists on statin prescribing: a cluster randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6:40-48.
43. Rea F, Biffi A, Ronco R, et al. Cardiovascular outcomes and mortality associated with discontinuing statins in older patients receiving polypharmacy. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2113186-e2113186.
44. Navar AM, Roe MT, White JA, et al. Medication discontinuation in the IMPROVE-IT trial. *Circulation*. 2019;12:e005041.
45. Gheorghe G, Toth PP, Bungau S, et al. Cardiovascular risk and statin therapy considerations in women. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10:483.
46. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*. 2007;297:177-186.

47. Phan BAP, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag.* 2012;8:415-427.
48. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387-2397.
49. Baigent C, Landray MJ, Reith 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.* 2011;377:2181-2192.
50. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, et al. Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (EWTOPIA 75). *Circulation.* 2019;140:992-1003.
51. Burnett JR, Hooper AJ. PCSK9—a journey to cardiovascular outcomes. *N Engl J Med.* 2018;379:2161-2162.
52. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-1722.
53. Marston NA, Giugliano RP, Park J-G, et al. Cardiovascular benefit of lowering LDL cholesterol below 40 mg/dl. *Circulation.* 2021.
54. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379:2097-2107.
55. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:2452-2462.
56. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med.* 2017;377:633-643.
57. Baris G, Francois M, Jianping G, et al. Cognition after lowering LDL-cholesterol with evolocumab. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2283-2293.
58. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA.* 2012;308:2497-2506.

59. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9:758-769.
60. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Circulation*. 2014;129:S1-45.
61. Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *The Lancet*. 2014;383:60-68.
62. Stoekenbroek RM, Kallend D, Wijngaard PL, Kastelein JJ. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program. *Future Cardiol*. 2018;14:433-442.
63. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322:1780-1788.
64. Ballantyne CM, Davidson MH, MacDougall DE, et al. Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphate citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1154-1162.
65. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380:1022-1032.
66. Nicholls S, Lincoff AM, Bays HE, et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. *Am Heart J*. 2021;235:104-112.
67. Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, et al. Association of bempedoic acid administration with atherogenic lipid levels in phase 3 randomized clinical trials of patients with hypercholesterolemia. *JAMA Cardiology*. 2020;5:1124-1135.
68. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: Current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012;223:262-268.

69. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2015;385:341-350.
70. Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, et al. Efficacy and safety of alirocumab in adults with homozygous familial hypercholesterolemia: the ODYSSEY HoFH Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:131-142.
71. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2010;375:998-1006.
72. Stein EA, Dufour R, Gagne C, et al. Apolipoprotein B synthesis inhibition with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2012;126:2283-2292.
73. Cuchel M, Meagher EA, du Toit TH, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2013;381:40-46.
74. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, et al. Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383:2307-2319.
75. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383:711-720.
76. Thompson GR, Lowenthal R, Myant NB. Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolemia. *The Lancet*. 1975;305:1208-1211.
77. Thompson GR. The evidence-base for the efficacy of lipoprotein apheresis in combating cardiovascular disease. *Atheroscler Suppl*. 2013;14:67-70.
78. D'Erasmus L, Gallo A, Cefalu AB, et al. Long-term efficacy of lipoprotein apheresis and lomitapide in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): a cross-national retrospective survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:381.
79. Hudgins LC, Kleinman B, Scheuer A, White S, Gordon BR. Long-term safety and efficacy of low-density lipoprotein apheresis in childhood for homozygous familial hypercholesterolemia: a list of participating sites other

than The Rogosin Institute is provided in the Appendix. *Am J Cardiol.* 2008;102:1199-204.

80. Schettler V, Neumann C, Peter C, Scientific Board of GLAR for the German Apheresis Working Group, et al. First data from the German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR). *Atheroscler Suppl.* 2015;18:41-44.

81. Wang A, Richhariya A, Gandra SR, et al. Systematic review of low-density lipoprotein cholesterol apheresis for the treatment of familial hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(7):e003294.

82. Grasdal A, Bogsrud MP, Holven KB, et al. Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2012;6:331-339.

83. King MEE, Breslow JL, Lees RS. Plasma-exchange therapy of homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 1980;302:1457-1459.

84. Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP, Miller M, Boden WE. Unmet need for adjunctive dyslipidemia therapy in hypertriglyceridemia management. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:330-343.

85. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *The Lancet.* 2014;384:626-635.

86. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease. *Circ Res.* 2016;118:547-563.

87. Nordestgaard BG, Stender S, Kjeldsen K. Reduced atherogenesis in cholesterol-fed diabetic rabbits. Giant lipoproteins do not enter the arterial wall. *Arteriosclerosis.* 1988;8:421-428.

88. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE ITTIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:724-730.

89. Johansen MO, Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Afzal S, Davey Smith G, Nordestgaard BG. Per-particle triglyceride-rich lipoproteins imply higher myocardial infarction risk than low-density lipoproteins: Copenhagen general population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41:2063-2075.

90. Sergio R-R, Xavier R, Belen O, et al. Triglycerides and residual atherosclerotic risk. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:3031-3041.
91. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki heart study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med.* 1987;317:1237-1245.
92. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med.* 1999;341:410-418.
93. Prueksaritanont T, Tang C, Qiu Y, Mu L, Subramanian R, Lin JH. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2002;30:1280.
94. Rajamani K, Colman PG, Li LP, et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2009;373:1780-1788.
95. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563-1574.
96. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul P-J, Amarencu P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57(2):267-272.
97. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2010;363:2015-2026.
98. Leaf A, Kang JX, Xiao Y-F, Billman GE. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation.* 2003;107:2646-2652.
99. Mozaffarian D, Wu JHY. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2047-2067.
100. GISSI-Prevenzione, Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *The Lancet.* 1999;354:447-455.
101. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *The Lancet.* 2007;369:1090-1098.

102. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.
103. The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2018;379:1540-1550.
104. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: The STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324:2268-2280.