

DISLIPIDEMIAS: NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

Geysiele da Silva Torres Azevedo¹;

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Caruaru, Pernambuco.

<http://lattes.cnpq.br/9838476449232599>

Elyfas Allyjackson Morais Rodrigues²;

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Caruaru, Pernambuco.

<http://lattes.cnpq.br/8934096970288894>

Manoel de Lucena Lopes³;

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Caruaru, Pernambuco.

<http://lattes.cnpq.br/1690893089974942>

Maria Raiane de Lima Oliveira⁴.

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Caruaru, Pernambuco.

<http://lattes.cnpq.br/5301081953604287>

RESUMO: Os lipídios são imprescindíveis à vida, fazendo parte das estruturas e funcionamento do corpo humano. Sua desregulação pode causar dislipidemia, lesar o endotélio vascular e elevar os riscos de eventos cardiovasculares. O tratamento das dislipidemias engloba mudança de hábitos de vida e associação medicamentosa, como uso de estatinas, fibratos e inibidores de PCSK9. Nesse sentido, o objetivo dessa discussão é analisar algumas terapias existentes e avaliar a utilização de mecanismos terapêuticos inovadores. O presente estudo avaliou 10 artigos da PubMed com a chave “(“*Dyslipidemias*” or “*Lipid Metabolism Disorders*”) and (“*Therapeutics*”)” no período de 2014 a 2024. Com isso, foi possível concluir que as estatinas ainda possuem fundamental efeito sobre as dislipidemias. Entretanto, o saroglitazar, duplo agonista PPAR- α/γ , o bococizumabe, anticorpo semelhante ao inibidor da PCSK9, o inclisiran, ASOs, anagliptina e o extrato dos frutos de *Phyllanthus emblica* também se mostraram bem avaliados. Além disso, o regime de diálise poupador de glicose melhorou o perfil lipídico dos pacientes com disfunções renais. Conclui-se, portanto, que, na última década, o avanço e a procura por possibilidades terapêuticas no combate às dislipidemias permitiram identificar como fármacos e tratamentos alternativos conseguem ter resultados positivos na diminuição dos eventos cardiovasculares e melhora do perfil lipídico.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças cardiovasculares. Colesterol. LDL-Colesterol.

DYSLIPIDEMIAS: NEW THERAPEUTIC APPROACHES

ABSTRACT: Lipids are essential for life, being part of the structures and functioning of the human body. Its dysregulation can cause dyslipidemia, damage the vascular endothelium, and increase the risk of cardiovascular events. The treatment of dyslipidemia includes changing lifestyle habits and combining medications, such as the use of statins, fibrates, and PCSK9 inhibitors. In this sense, the objective of this discussion is to analyze some existing therapies and evaluate the use of innovative therapeutic mechanisms. The present study evaluated 10 articles from PubMed with the key (“Dyslipidemias” or “Lipid Metabolism Disorders”) and (“Therapeutics”)” from 2014 to 2024. With this, it was possible to conclude that statins still have a fundamental effect on dyslipidemia. However, saroglitazar, a double PPAR- α/γ agonist, bococizumab, an antibody similar to the PCSK9 inhibitor, inclisiran, ASOs, anagliptin, and *Phyllanthus emblica* fruit extract were also well evaluated. The glucose-sparing dialysis regimen improved the lipid profile of patients with kidney dysfunction. Therefore, it can be concluded that, in the last decade, advances and the search for therapeutic possibilities in the fight against dyslipidemia have made it possible to identify how alternative drugs and treatments can have positive results in reducing cardiovascular events and improving the lipid profile.

KEY-WORDS: Cardiovascular Diseases. Cholesterol. LDL Cholesterol.

INTRODUÇÃO

Os lipídios são estruturas orgânicas imprescindíveis à vida e podem ser encontrados na forma de fosfolipídios, componentes indispensáveis das membranas celulares; colesterol (COL), sendo este precursor de hormônios esteroides, ácidos biliares e vitamina D; triglicerídeos (TG), oriundos da junção de três moléculas de ácidos graxos e uma molécula de glicerol, os quais originam uma reserva energética que é armazenada nos tecidos musculares e adiposos; e ácidos graxos, que subdividem-se em saturados, mono e poli-insaturados (Porto, 2022).

Por serem compostos insolúveis em água, os lipídios necessitam das lipoproteínas, estruturas responsáveis pelo seu transporte em meio aquoso. Os componentes proteicos das lipoproteínas são nomeados de apolipoproteínas, as quais podem atuar como ligantes dos receptores de membrana. As lipoproteínas podem ser ricas em TG, como os quilomícrons e a VLDL (Very low density lipoprotein), ambos estruturalmente maiores e menos densos; abundantes em COL, a exemplo da LDL (Low density lipoprotein) e da HDL (High density lipoprotein), esta última com maior composição de proteínas; e há as lipoproteínas cuja densidade é intermediária, como a IDL (Intermediary density lipoprotein), e a lipoproteína (a) (Lp(a)), resultante da ligação entre a LDL e a Apo(a) (Berg *et al.*, 2021; Porto, 2022).

Quando o organismo depara-se com elevações no colesterol total (CT), nos triglicerídeos (TGs), no colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) ou com a diminuição no colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c), tem-se as chamadas dislipidemias. Todas essas modificações podem acometer simultaneamente um paciente ou ainda acontecer de forma isolada, a depender da etiologia. Dessa forma, as alterações podem ser de ordem primária, quando há causa genética, a exemplo da hipertrigliceridemia familiar (FHTG) e da hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH); e de ordem secundária, quando ocorre disfunções no funcionamento de órgãos como fígado e glândula tireoide, ou ainda devido ao uso de fármacos, como os esteroides. Somado a isso, tem-se o estilo de vida, no qual o sedentarismo e a dieta desequilibrada podem influenciar negativamente no perfil lipídico (Dybiec *et al.*, 2023).

Sabe-se que condições como as dislipidemias podem acarretar em agressão ao endotélio vascular, o que é um fator favorável na formação de placas ateroscleróticas. Nessa perspectiva, quanto mais lipoproteínas estão presentes no plasma sanguíneo, mais deposição pode acontecer das lipoproteínas nas paredes dos vasos, formando os ateromas. A gênese do ateroma (aterogênese) tem sido relacionada à oxidação das lipoproteínas, especialmente à LDL, e às alterações fenotípicas do endotélio dos vasos. Esses acontecimentos favorecem a produção de compostos quimiotáticos de linfócitos, consequente liberação de espécies reativas de oxigênio, vasoconstrição e redução de mecanismos antitrombóticos. Por conseguinte, complicações da aterosclerose podem culminar em ativação plaquetária e formação de trombo, podendo resultar em infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC) (SBC, 2017).

Assim sendo, as dislipidemias integram o rol dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares (DCVs), com destaque para a maior prevalência entre os países de baixa renda. Não obstante, o Estudo Global de Carga de Doença (GBD), em 2017, informou sobre a potencial propensão do aumento do LDL-c conforme aumento do desenvolvimento econômico. Diante desse cenário, compreende-se que o acelerado progresso da economia, as transformações nas práticas alimentares e as rotinas de vida não salutogênicas são influências negativas sobre a elevação do perfil lipídico populacional. Em 2019, por exemplo, a doença cardíaca isquêmica (DCI), que tem grande influência da elevação do LDL-c, foi responsável por 8,54 milhões de mortes no mundo, dentre essas mortes, 3,78 milhões foram em decorrência de elevação do LDL-c (Pirillo *et al.*, 2021).

Enfatiza-se a imprescindibilidade do diagnóstico das dislipidemias a fim de realizar o tratamento adequado para reduzir eventos e mortalidade por condições cardiovasculares. Assim, as classificações das dislipidemias ocorrem de acordo com a alteração da fração lipídica identificada. Para o diagnóstico de hipercolesterolemia isolada, a LDL-c deve, isoladamente, ser $LDL-c \geq 160$ mg/dl; para a hipertrigliceridemia isolada considera-se o aumento isolado dos TG, $TG \geq 150$ mg/dL ou $TG \geq 175$ mg/dL, em caso de amostra sem jejum; para hiperlipidemia mista é considerado a elevação da LDL-c e dos TG, e, caso $TG \geq 400$ mg/dL, deve-se utilizar o não HDL-c ≥ 190 mg/dL; por fim, a HDL-c pode ser baixa

de forma isolada ou associada ao aumento da LDL-c ou dos TG, para homens, HDL-c < 40 mg/dL e para mulheres HDL-c < 50 mg/dL (SBC, 2017; Conitec, 2019).

Considerando esses parâmetros, o tratamento não medicamentoso inclui terapia nutricional, exercícios físicos e interrupção do tabagismo. Na terapia medicamentosa lança-se mão de estatinas, fibratos, ácido nicotínico, ezetimiba e Inibidores de Pró-Proteína Convertase Subtilisina/Quexina do tipo 9 (PCSK9), sendo consideradas as especificidades de cada paciente (Conitec, 2019). Atualmente, sabe-se que há estudos empenhados na descoberta de novas terapias para tratar com mais segurança e maiores benefícios às dislipidemias e suas adversidades.

OBJETIVO

Este estudo, por meio de uma pesquisa bibliográfica, pretende analisar as abordagens terapêuticas para o tratamento das dislipidemias. Tem-se por finalidade rastrear as inovações e encontrar as terapias mais atuais e de maior eficácia para a população com alterações lipídicas.

METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado a partir de uma pesquisa na base de dados da PubMed. Nessa base, a chave de busca utilizada (“*Dyslipidemias*” or “*Lipid Metabolism Disorders*”) and (“*Therapeutics*”). A partir disso, os critérios de inclusão aplicados foram: trabalhos científicos gratuitos e completos publicados de 2014 a 2024, sem restrição de idiomas. Além disso, os critérios de exclusão foram: artigos de revisão, livros e trabalhos fora do eixo temático. Inicialmente, o resumo foi contemplado com 18 artigos, todavia após a aplicação dos critérios de exclusão, resultou em 10 periódicos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As estatinas desempenham um papel fundamental diante do manejo das dislipidemias e da redução do risco cardiovascular. Assim, em um estudo feito em pacientes japoneses utilizando uma dose de pravastatina de 10 mg/dia, notou-se a redução de colesterol total (CT) >10% e de LDL-c maior que 15% no período de 5 anos. É importante destacar que essa estatina não é a mais forte, porém, conseguiu uma redução considerada de CT e de LDL-c, permitindo a redução da espessura do complexo íntimo-médio da carótida, um marcador essencial da aterosclerose (Koga *et al.*, 2018).

Uma nova alternativa terapêutica consiste em um duplo agonista PPAR- α/γ , na qual o PPAR- α atua na melhora dos padrões lipídicos e o PPAR- γ na sensibilidade à insulina e no controle glicêmico. Nesse contexto, surge o saroglitazar magnésio, que é predominantemente PPAR- α e moderado PPAR- γ agonista. Estudos demonstraram que

o saroglitazar promoveu uma redução de aproximadamente 45% no nível de TG após 12 semanas de tratamento, enquanto que a melhora com o uso de fibratos são de 25-50% nos níveis de TG. Dessa forma, o saroglitazar se mostrou eficaz quando implementado em pacientes com hipertrigliceridemia de moderada à grave (Rodriguez-Gutierrez *et al.*, 2022).

A partir das mudanças atuais no tratamento da dislipidemia, uma classe de medicamentos utilizada para redução de LDL-c são os inibidores da PCSK9, os quais atuam no receptor da LDL, o que leva a degradação dessa lipoproteína. Assim, anticorpos foram desenvolvidos para atuar bloqueando essa pró-proteína, promovendo maior renovação lipídica. Um exemplo desse anticorpo monoclonal é o bococizumabe, o qual pode ser administrado no abdômen, coxa ou braço, tendo poucos ou leves eventos adversos. Dessa maneira, apesar das estatinas atuarem na redução do risco cardiovascular, é válido a terapia complementar com bococizumabe em alguns pacientes que possuem resistência às estatinas (Wang *et al.*, 2017).

Outra alternativa medicamentosa é apresentada por uma análise do ensaio ORION-1 (Trial to Evaluate the Effect of ALN-PCSSC Treatment on Low Density Lipoprotein Cholesterol [LDL-c]), realizada por Ray *et al.* (2018). Nesse estudo, observou-se que o bloqueio da produção hepática de PCSK9 por uso do inclisiran, um pequeno RNA interferente (siRNA), foi capaz de reduzir de forma significativa a Apo B e o não-HDL-c, e de modo menos acentuado o VLDL-c e TG. Ao passo que, também foi capaz de aumentar moderadamente o HDL-c e a Apo A1. O inclisiran mostrou-se potente ao realizar alterações significativas nas lipoproteínas com efeito aterogênico, além de ter um efeito prolongado, permitindo um intervalo maior para as dosagens de continuação.

Além dos inibidores de PCSK9, outros medicamentos que atuam como hipoglicemiantes tiveram resultados na redução do LDL-c, como os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), mais especificamente a anagliptina. Na análise da eficácia deste medicamento, notou-se que não houve alterações no marcador da síntese de colesterol (latosterol) e nos marcadores de absorção de colesterol (campesterol e sitosterol). Ademais, a atuação da anagliptina consiste também na redução de FABP4 (proteína 4 de ligação aos ácidos graxos) sendo extremamente importante sua redução, visto que ela age como uma adipocina e também está bastante associada à resistência a insulina, à aterosclerose, à hipertensão, à obesidade e outras complicações. Em contrapartida, sabe-se que a sitagliptina não teve os mesmo êxitos, já que não ocorreu aumento da adiponectina e houve aumento dos índices de fibrose hepática (Chihara *et al.*, 2019; Furuhashi *et al.*, 2020).

Outras associações entre medicamentos já utilizados para o tratamento de dislipidemia têm sido empregadas, como a terapia combinada de estatina e ácidos graxos ômega-3, pois esses ácidos atuam na inibição da lipogênese hepática, aumentando a oxidação dos ácidos graxos. Como exemplo, tem-se o uso de atorvastatina e ésteres etílicos de ácido ômega-3, os quais são utilizados em formulação FDC e em composto solto dessa união (Khawarg *et al.*, 2024).

Recentemente, foi descoberto que o extrato dos frutos de *Phyllanthus emblica* (*Emblica officinalis*, *Amla*) possuem propriedades hipolipemiantes, antidiabéticas, anti-inflamatórias e antioxidantes. Assim, a melhora da função endotelial e da dislipidemia é alcançada com o uso do extrato de *Amla* devido aos seus efeitos antioxidantes, prevenindo a oxidação da LDL, diminuindo o LDL-c, inibindo a atividade da 3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A (HMG Co-A) redutase e elevando o nível de HDL-c. Por apresentar significativa melhora no perfil lipídico e diminuição do biomarcador de inflamação sistêmica, PCR-us, o uso da *Phyllanthus emblica* é indicado como adjuvante ao tratamento convencional no manejo da síndrome metabólica (Usharani; Merugu; Nutalapati, 2019).

Pacientes em diálise peritoneal (DP) e em hemodiálise (HD) apresentaram aumento de casos de hipertrigliceridemia e de Apo B, pois a glicose utilizada como agente osmótico na DP pode contribuir para a dislipoproteinemia aterogênica, uma vez que sua concentração pode aumentar a produção de ácidos graxos hepáticos. Dessa forma, a principal causa para maiores alterações lipídicas é a absorção, através da cavidade peritoneal, da glicose utilizada no dialisado, promovendo impacto metabólico. Além disso, a carga excessiva de glicose pode gerar resistência insulínica, contribuindo ainda mais para a síntese lipídica hepática e a secreção de VLDL. Concluiu-se que esse regime de diálise poupador de glicose resultou em perfil de lipoproteínas menos aterogênicas por evitar o excesso de glicose e resistência insulínica (Sniderman *et al.*, 2014).

Outra possibilidade terapêutica que está sendo estudada são os efeitos de oligonucleotídeos antisense (ASOs) direcionados ao RNA mensageiro ANGPTL3 em relação aos níveis lipídicos, depuração de TG, conteúdos de TG no fígado, sensibilidade à insulina e aterosclerose. Isso porque, existe a possibilidade de que a diminuição da proteína ANGPTL3, a qual codifica a angiopoietina tipo 3, esteja relacionada à diminuição de lipoproteínas no plasma. Nesse sentido, Graham *et al.* (2017) realizaram um estudo em camundongos e observaram que os oligonucleotídeos direcionados ao ANGPTL3 de camundongos diminuíram o crescimento da aterosclerose e mitigaram os níveis de lipoproteínas aterogênicas. Posteriormente, o estudo foi replicado em humanos e foi observado que o grupo que recebeu doses múltiplas do ASOs apresentaram níveis absolutos mais baixos da proteína ANGPTL3, do TG, da LDL-c, não-HDL-c, VLDL-c e algumas apolipoproteínas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As abordagens terapêuticas para as dislipidemias têm avançado significativamente na última década, sendo observada a crescente preocupação em diminuir os riscos cardiovasculares, bem como os níveis séricos de lipídios e suas frações. As terapias mencionadas foram efetivas na melhoria do perfil lipídico, tendo sua regulação por diferentes mecanismos. Algumas, no entanto, se apresentam mais como uma alternativa terapêutica complementar, como o extrato do fruto da *Phyllanthus emblica*. Outros, como o saroglitazar

e o bococizumabe foram indicados como alternativa a tratamentos que não respondem às estatinas, já que estas ainda são a principal alternativa terapêutica. A anagliptina se apresenta como dupla eficiência, por sua ação nas dislipidemias e nas alterações glicêmicas; e o inclisiran como promissor devido ao seu efeito anti-aterogênico. Como diferencial, tem-se a melhoria do dialisado poupador de glicose, para evitar que pacientes com disfunções renais tenham piora do perfil lipídico, bem como aumento da taxa do risco cardiovascular.

REFERÊNCIAS

BERG, Jeremy *et al.* **Bioquímica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

CHIHARA, Atsuko *et al.* Differences in lipid metabolism between anagliptin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on statin therapy: a secondary analysis of the REASON trial. **Cardiovascular Diabetology**, v. 18, n. 1, p. 158, 2019.

CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dislipidemia**: Prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

DYBIEC, Jill *et al.* Advances in Treatment of Dyslipidemia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 17, p. 13288, 2023.

FURUHASHI, Masato *et al.* Treatment with anagliptin, a DPP-4 inhibitor, decreases FABP4 concentration in patients with type 2 diabetes mellitus at a high risk for cardiovascular disease who are receiving statin therapy. **Cardiovascular diabetology**, v. 19, p. 1-10, 2020.

GRAHAM, Mark *et al.* Cardiovascular and Metabolic Effects of ANGPTL3 Antisense Oligonucleotides. **The New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 3, p. 222-232, 2017.

KHWARG, Juyoung *et al.* Pharmacokinetic Comparison Between a Fixed-Dose Combination of Atorvastatin/Omega-3-Acid Ethyl Esters and the Corresponding Loose Combination in Healthy Korean Male Subjects. **Drug Design, Development and Therapy**, p. 395-406, 2024.

KOGA, Masatoshi *et al.* Long-Term Effect of Pravastatin on Carotid Intima–Media Complex Thickness: The J-STARS Echo Study (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke). **Stroke**, v. 49, n. 1, p. 107-113, 2018.

PORTO, Celmo. **Semiologia Médica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022.

PIRILLO, Angela *et al.* Global Epidemiology of Dyslipidaemias. **Nature Reviews Cardiology**, v. 18, p. 689-700, 2021.

RAY, Kausik *et al.* Effect of an siRNA Therapeutic Targeting PCSK9 on Atherogenic Lipoproteins: Prespecified Secondary End Points in ORION 1. **Circulation**. v. 138, n. 13, p. 1304-1316, 2018.

RODRIGUEZ-GUTIERREZ, Rene *et al.* Saroglitazar is noninferior to fenofibrate in reducing triglyceride levels in hypertriglyceridemic patients in a randomized clinical trial. **Journal of Lipid Research**, v. 63, n. 7, 2022.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 2, 2017.

SNIDERMAN, Allan *et al.* Influence of low-glucose peritoneal dialysis on serum lipids and apolipoproteins in the IMPENDIA/EDEN trials. **Journal of clinical lipidology**, v. 8, n. 4, p. 441-447, 2014.

USHARANI, Pingali; MERUGU, Padma; NUTALAPATI, Chandrasekhar. Evaluation of the effects of a standardized aqueous extract of *Phyllanthus emblica* fruits on endothelial dysfunction, oxidative stress, systemic inflammation and lipid profile in subjects with metabolic syndrome: A randomised, double blind, placebo controlled clinical study. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 19, p. 1-8, 2019.

WANG, Ellen *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bococizumab, a monoclonal antibody to PCSK 9, after single subcutaneous injection at three sites [NCT 02043301]. **Cardiovascular Therapeutics**, v. 35, n. 5, p. e12278, 2017.