

Evidências sobre a redução do colesterol de lipoproteínas de baixa densidade com outras drogas além de estatinas e inibidores de PCSK6

Evidence on low-density lipoprotein cholesterol reducing with drugs other than statins and PCSK6 inhibitors

DOI: 10.34119/bjhrv5n3-138

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

Bernardo Carneiro de Sousa Guimarães

Médico, pós-graduado em Medicina Intensiva, Endocrinologia e Nutrologia
Endereço: Rua Juiz de Fora, 673, apto 206. Barro Preto. Belo Horizonte. Minas Gerais
E-mail: drbernardocsg@gmail.com

Daniel Nogueira e Nogueira

Acadêmico do curso de Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano
(UNIFENAS-BH)
Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH)
Endereço: Rua São Sebastião do Paraíso. 381, apto 103. Itapuã. Belo Horizonte. Minas Gerais, CEP: 31710080
E-mail: daniel.nogueira@hotmail.com

Iago Andrade Gonçalves

Acadêmico do curso de Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano
(UNIFENAS-BH)
Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH)
Endereço: Rua Paraíba, 1041, apto 1502. Savassi. Belo Horizonte. Minas Gerais
E-mail: iagoncalves@outlook.com

Guilherme Costa Raupp

Acadêmico do curso de Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano
(UNIFENAS-BH)
Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH)
Endereço: Rua Contraia, 336, apto 404. Prado. Belo Horizonte. Minas Gerais
E-mail: guilrmraupp@gmail.com

Bruno Campos de Souza

Acadêmico do curso de Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano
(UNIFENAS-BH)
Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH)
Endereço: Rua dos Guajajaras, 718. Centro. Belo Horizonte. Minas Gerais
E-mail: brunoops2@outlook.com

Matheus Andrade Gonçalves

Acadêmico da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)
Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)
Endereço: Rua Paraíba, 1041. Funcionários. Belo Horizonte. Minas Gerais
E-mail: tecogoncalvesgv@gmail.com

Miguel Afonso Cardoso

Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH)
Instituição: Faculdade de Minas (FAMINAS-BH)
Endereço: Rua Grão Mogol, 110. Carmo. Belo Horizonte. Minas Gerais
E-mail: miguelafonsocardoso@hotmail.com

Lucas Paes de Carvalho

Acadêmico do curso de Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH)
Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH)
Endereço: Rua Engenheiro Vicente Assunção, 285, apto 304. Itapoã. Belo Horizonte. Minas Gerais
E-mail: lucas.p.carvalho@hotmail.com

Gustavo Grossi Fernandes Contijo

Acadêmico do curso de Medicina pela Faculdade de Minas (FAMINAS-BH)
Instituição: Faculdade de Minas (FAMINAS-BH)
Endereço: Rua da Bahia, 2397. Lourdes. Belo Horizonte. Minas Gerais
E-mail: gustavo.g.f.gontijo@hotmail.com

Isaac Pereira Miranda

Acadêmico do curso de Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MINAS)
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MINAS)
Endereço: Rua Geraldo Ribeiro, 496. Bairro Novo Gloria. Belo Horizonte. Minas Gerais
E-mail: Isaacadv@bol.com.br

Pedro Henrique Sulz Marx

Acadêmico do curso de Medicina pelo Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves
Instituição: Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves
Endereço: Praça Dom Cristiano, 290, apto 103. Divinópolis. Residence Village Cathedral Minas Gerais. Brasil
E-mail: Peeusulz@outlook.com

Welsher Braga Ribeiro Chaves

Acadêmico do curso de Medicina pelo Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN)
Instituição: Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN)
Endereço: Rua Miguel Davi, 1118. Novo Horizonte. Marabá. Pará. Brasil
E-mail: welsher_braga@hotmail.com

Velton Braga Ribeiro Chaves

Acadêmico do curso de Medicina pela Faculdade de Medicina de Marabá (Facimpa afya)
Instituição: Faculdade de Medicina de Marabá (Facimpa afya)
Endereço: Rua Miguel Davi, 1118. Novo Horizonte. Marabá. Pará. Brasil
E-mail: veltonbraga123@gmail.com

RESUMO

Os agentes de alteração de lipídios abrangem várias classes de medicamentos, incluindo estatinas, inibidores de absorção de colesterol, derivados de ácido fibríco, sequestrantes de ácidos biliares, inibidores de proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9, ácido nicotínico e outros. Embora as estatinas sejam a terapia preferida para a maioria dos pacientes que necessitam de tratamento de dislipidemia, outros agentes estão disponíveis com vários níveis de evidência para benefícios clínicos. Em pacientes que não atingem a meta desejada de colesterol de lipoproteína de baixa densidade com terapia com estatina, adicionamos ezetimiba com mais frequência do que qualquer outra droga que altera os lipídios. O principal uso da terapia com fibratos é no manejo de pacientes com hipertrigliceridemia, o ácido nicotínico é pouco utilizado no tratamento do LDL-C e pode ser usado para diminuir a lipoproteína. A maioria dos pacientes para os quais uma terapia com medicamentos prescritos é considerada aconselhável terá uma elevação no nível de colesterol de lipoproteína de baixa densidade e uma estatina é a terapia de primeira linha estabelecida. Outros medicamentos hipolipemiantes são usados para aumentar os efeitos das estatinas no LDL-C, substituir as estatinas quando essa classe não pode ser usada, pode ser uma opção, ou para tratar distúrbios não-LDL-C, principalmente hipertrigliceridemia.

Palavras-chave: colesterol, lipoproteína de baixa densidade, medicamentos, estatinas.

ABSTRACT

Lipid altering agents encompass several classes of drugs, including statins, cholesterol absorption inhibitors, fibric acid derivatives, bile acid sequestrants, subtilisin/kexin type 9 proprotein convertase inhibitors, nicotinic acid, and others. Although statins are the preferred therapy for most patients who require treatment for dyslipidemia, other agents are available with varying levels of evidence for clinical benefit. In patients who do not achieve the desired low-density lipoprotein cholesterol target with statin therapy, we add ezetimibe more often than any other lipid-altering drug. The main use of fibrate therapy is in the management of patients with hypertriglyceridemia, nicotinic acid is little used in the treatment of LDL-C and can be used to decrease lipoprotein. Most patients for whom prescription drug therapy is considered advisable will have an elevation in their low-density lipoprotein cholesterol level, and a statin is the established first-line therapy. Other lipid-lowering drugs are used to enhance the effects of statins on LDL-C, to replace statins when this class cannot be used, may be an option, or to treat non-LDL-C disorders, particularly hypertriglyceridemia.

Keywords: cholesterol, low density lipoprotein, medicines, statins.

1 INTRODUÇÃO

Os agentes de alteração de lipídios (ou lipoproteínas) abrangem várias classes de medicamentos, incluindo estatinas, inibidores de absorção de colesterol, derivados de ácido fibríco, sequestrantes de ácidos biliares, inibidores de proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), ácido nicotínico e outros. Essas drogas diferem no que diz respeito ao mecanismo de ação e ao grau e tipo de alteração lipídica¹.

A maioria dos pacientes para os quais uma terapia com medicamentos prescritos é considerada aconselhável terá uma elevação no nível de colesterol de lipoproteína de baixa

densidade (LDL-C) e uma estatina é a terapia de primeira linha estabelecida. Outros medicamentos hipolipemiantes são usados para aumentar os efeitos das estatinas no LDL-C, substituir as estatinas quando essa classe não pode ser usada, ou para tratar distúrbios não-LDL-C, principalmente hipertrigliceridemia. A decisão de usar um medicamento sem estatina pode ser influenciada por outros parâmetros clínicos que não os próprios valores lipídicos. Os benefícios observados com essas drogas não são completamente compreendidos. Os mecanismos potenciais incluem regressões da aterosclerose, estabilização da placa, reversão da disfunção endotelial, inibição das vias inflamatórias e diminuição da trombogenicidade².

Embora os medicamentos como as estatinas e os inibidores de PCSK9, reduzam o LDL-C em graus variáveis, ainda não foi estabelecido que a redução do LDL-C é o único mecanismo pelo qual esses medicamentos levam a melhores resultados dos pacientes^{1,2}. Existem numerosos estudos *in vitro* que sugerem que as estatinas têm efeitos pleiotrópicos que podem afetar o processo de aterosclerose além de seu efeito redutor de LDL-C.

O presente artigo tem como objetivo revisar as características, a eficácia e a segurança dos medicamentos hipolipemiantes, além das estatinas e inibidores de PCSK9.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com meta-análise, realizado de forma descritiva. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da

Saúde (DeSC): Cholesterol; Low density lipoprotein; Medicines; Statins. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 15 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1994 a 2022, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre as características, a eficácia e a segurança dos medicamentos hipolipemiantes, além das estatinas e inibidores de PCSK9.

3 DESENVOLVIMENTO

A ezetimiba é um inibidor da absorção de colesterol que prejudica a absorção de colesterol dietético e biliar na borda em escova do intestino³. É o agente redutor de LDL-C mais comumente prescrito após as estatinas. Seu mecanismo envolve a inibição da proteína Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1), que é expressa tanto no intestino quanto no fígado, com essa inibição resultando em uma diminuição líquida na absorção de colesterol do intestino³. Um estudo genético encontrou uma associação entre ter uma única mutação inativadora (estado heterozigoto) para NPC1L1 e LDL-C mais baixo, e também menor risco de desenvolver doença coronariana (DAC), fornecendo suporte biológico que um medicamento que bloqueia NPC1L1 pode ser esperado para reduzir o risco de DAC^{2,3}.

O papel preciso da ezetimiba em relação a outras drogas hipolipemiantes não é claro. As reduções semelhantes no LDL-C muitas vezes podem ser alcançadas simplesmente maximizando a dose de estatinas. Como exemplo, um estudo randomizado descobriu que a redução na concentração de LDL-C foi a mesma com atorvastatina 10 mg mais ezetimiba que com atorvastatina 80 mg isolada; no entanto, a adição de ezetimiba à atorvastatina 80 mg resultou em uma redução adicional de 9% na concentração de LDL-C. A ezetimiba mais atorvastatina também produziu uma redução maior na proteína C reativa sérica do que a atorvastatina sozinha. A ezetimiba pode ser útil para evitar altas doses de estatinas (e suscetibilidade potencialmente aumentada à lesão muscular) em pacientes que não atingem as metas de colesterol apenas com terapia com estatinas em baixas doses. A ezetimiba foi bem tolerada em ensaios clínicos. Gemfibrozil e fenofibrato foram observados para aumentar os níveis de ezetimiba, embora o significado clínico disso seja incerto. Ezetimiba e fenofibrato têm sido usados com segurança em combinação⁴, e usamos essa combinação clinicamente.

O ácido bempedoico é um inibidor da adenosina trifosfato citrato liase, uma enzima a montante da 3-hidroxi-3metilglutarly-CoA redutase (o alvo das estatinas) na via de biossíntese do colesterol. O ácido bempedoico sozinho ou em combinação com estatina ou ezetimiba reduz o LDL-C, bem como outras proteínas aterogênicas. As proteínas semelhantes à angiopoietina

(ANGPTLs) são reguladores do metabolismo das lipoproteínas. O ANGPTL3 é um hormônio produzido pelo fígado que inibe a lipoproteína lipase, uma enzima que degrada os triglicerídeos plasmáticos. Além disso, reduz o LDL-C usando um mecanismo independente de lipoproteína de baixa densidade⁵. O evinacumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano contra ANGPTL3 e demonstrou diminuir significativamente o LDL-C quando administrado por via subcutânea ou intravenosa.

Estudos não recomendam a terapia com fibratos, também conhecida como "fibratos" ou "ácido fibríco", para diminuir o LDL-C ou aumentar o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) na ausência de hipertrigliceridemia. Os fibratos reduzem os níveis de triglicerídeos em até 50% e reduzem o número de partículas de LDL, mas as evidências disponíveis não apóiam seu uso rotineiro como drogas adjuvantes à terapia com estatinas. Ao contrário das estatinas, que demonstraram eficácia clínica em uma ampla faixa de níveis de LDL-C, os fibratos mostraram reduções nos eventos cardiovasculares principalmente em subgrupos de pacientes com triglicerídeos altos (acima de 200 mg/dL [2,2 mmol/L]) e/ou HDL-C (abaixo de 40 mg/dL [1,0 mmol/L])⁶.

O impacto dos fibratos no perfil lipídico é uma redução dos triglicerídeos séricos em até 50% e uma elevação do HDL-C em 5 a 20%. Aumentos no HDL-C de até 20% são observados em pacientes com níveis muito altos de triglicerídeos (> 500 mg/dL [5,7 mmol/L]), enquanto aumentos de 5% são mais típicos com monoterapia com fibratos em pacientes com triglicerídeos mais baixos níveis. Os fibratos reduzem o número de partículas de LDL (diminuição média de 10%), apesar de um leve aumento no LDL-C (aumento médio de 6%). Os fibratos têm efeitos variáveis na lipoproteína(a) sérica (Lp(a)): Em um estudo, como exemplo, o bezafibrato reduziu a Lp(a) sérica em aproximadamente 26% no geral e em 39% em pacientes com valores acima de 30 mg/dL^{5,6}, mas a maioria dos estudos não mostra efeito sobre os níveis de Lp(a).

O ácido nicotínico (niacina) é raramente usado como terapia para pacientes com LDL-C elevado. Outras terapias, como ezetimiba ou um inibidor de PCSK9, são adicionadas à terapia com estatina em pacientes para os quais é necessária uma redução adicional do LDL-C. Embora o ácido nicotínico aumente significativamente o HDL-C, não há evidências de que esse uso leve a melhores resultados do paciente. Além disso, o uso de ácido nicotínico é frequentemente limitado pela baixa tolerabilidade, e há preocupações sobre a segurança do ácido nicotínico, bem como sua eficácia para desfechos clínicos. A niacina reduz os níveis de lipoproteína(a) (Lp(a)) em uma média de 25%⁷, e, portanto, é usada para pacientes com excesso de Lp(a) e hipercolesterolemia que apresentam níveis elevados de LDL-C em tratamento com

estatina máxima tolerada terapia mais ezetimiba⁷. Não há evidência de que uma redução de Lp(a) com niacina reduza os eventos clínicos.

O uso de ácido nicotínico é frequentemente limitado pela baixa tolerabilidade. Em doses padrão (1,5 a 4,5 g/dia), o rubor ocorre em 80% dos pacientes que tomam a preparação cristalina, e prurido, parestesias e náusea ocorrem em cerca de 20%^{6,7}. Os sintomas após uma dose de ácido nicotínico podem durar de 10 a 20 minutos até várias horas. Com a preparação cristalina, o pré-tratamento com aspirina (325 a 650 mg) 30 minutos antes da dosagem ou ibuprofeno (200 mg) 60 minutos antes da dosagem pode minimizar o rubor e outros efeitos colaterais mediados por prostaglandina associados à niacina. Essa reação adversa geralmente diminui em 7 a 10 dias, melhorando gradualmente ao longo do tempo. Os sintomas podem recorrer episodicamente com uma dose estável ou com a titulação da dose. O ácido nicotínico é mais bem tolerado quando ingerido com alimentos, o que minimiza os efeitos colaterais gastrointestinais. O rubor parece ser menos comum com o Niaspan de liberação controlada.

Os sequestrantes de ácidos biliares raramente são usados para LDL-C elevado. Esta categoria de drogas inclui colestiramina, colestipol e colesevelam⁸. Esses agentes se ligam aos ácidos biliares no intestino, resultando na interrupção da reabsorção dos ácidos biliares, que geralmente é 90% eficiente. A conseqüente redução no pool de colesterol reduz o colesterol intra-hepático, o que promove a síntese de receptores apo B/E (LDL). Os receptores apo B/E (LDL) ligam-se ao LDL do plasma, causando uma redução adicional do colesterol no sangue. Os sequestrantes de ácidos biliares também induzem uma elevação mínima no HDL-C. As doses baixas (8 g/dia de colestiramina ou 10 g/dia de colestipol) podem reduzir o LDL-C em 10 a 15%. Uma redução mais pronunciada (cerca de 24%) pode ser alcançada com as doses máximas recomendadas (24 e 30 g/dia, respectivamente). Uma redução semelhante no LDL-C pode ser alcançada com 1,5 a 4,5 g/dia de colesevelam⁸.

Os sequestrantes de ácidos biliares também são eficazes quando usados em combinação com estatinas ou ácido nicotínico em pacientes com níveis plasmáticos marcadamente elevados de LDL-C. Como exemplo, sequestrantes de ácidos biliares e estatinas têm ações sinérgicas para diminuir o LDL-C (cerca de 50%) e aumentar o HDL-C (11 a 18%). Doses máximas de sequestrantes de ácidos biliares com ácido nicotínico (4 g/dia) podem reduzir o LDL-C em 32% e elevar o HDL-C em 43%. Além do efeito relativamente menor (em comparação com a estatina) no LDL-C, o uso de um sequestrante de ácidos biliares é frequentemente limitado por efeitos colaterais. As principais reações adversas são gastrointestinais, incluindo náuseas, distensão abdominal, cólicas e aumento das enzimas hepáticas; colesevelam é mais bem tolerado e menos propenso a causar efeitos colaterais gastrointestinais⁸. Os sequestrantes de

ácidos biliares também podem se ligar e prejudicar a absorção de outras drogas, como digoxina, varfarina e vitaminas lipossolúveis. Este efeito pode ser minimizado administrando os outros fármacos uma hora antes ou quatro horas depois dos sequestrantes de ácidos biliares. O probucol é de interesse histórico. Reduz modestamente o LDL-C, mas reduz mais proeminentemente o HDL-C. Não está disponível para uso clínico.

Não se recomenda prescrever a terapia de reposição de estrogênio (TRE) com a finalidade de melhorar o perfil lipídico. A TRE em mulheres na pós-menopausa pode levar a reduções no LDL-C (15%) e Lp(a) (20%) e elevações no HDL-C (10 a 15%) e triglicerídeos (24%). Pensava-se que essas alterações lipídicas poderiam contribuir para um efeito cardioprotetor da terapia de reposição de estrogênio. No entanto, tal benefício não foi confirmado na Women's Health Initiative, principalmente de prevenção primária, e nos ensaios HERS de prevenção secundária. A reposição de estrogênio-progesterona não teve efeito cardioprotetor e pode ter produzido danos.

O eprotirome parece ser capaz de reduzir os níveis de lipídios séricos. Estudos de longo prazo com desfechos clínicos são necessários para determinar se o eprotirome oferece benefícios clínicos em pacientes com hipercolesterolemia. O eprotirome é um análogo do hormônio tireoidiano que tem captação mínima no tecido não hepático⁹.

4 DISCUSSÃO

Em dois estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, a ezetimiba na dose de 10 mg/dia reduziu o LDL-C em aproximadamente 17%. No entanto, a redução do LDL-C é bimodal, com um em cada oito pacientes experimentando uma redução média de 36% no LDL-C. A hiper-responsividade à ezetimiba ocorre em pacientes que não possuem o haplótipo NPC1L1 comum 1735C-25342A-27677T. A ezetimiba também é eficaz como terapia adjuvante a uma estatina; em um estudo, uma dose de 10 mg de ezetimiba reduziu o LDL-C em 14 por cento abaixo do efeito redutor de LDL da sinvastatina¹⁰.

IMPROVE-IT, o primeiro grande estudo a avaliar diretamente os resultados clínicos com ezetimiba mais uma estatina em comparação com uma estatina isolada, descobriu que após um acompanhamento médio de seis anos, os pacientes com síndrome coronariana aguda randomizados para ezetimiba/ sinvastatina tiveram um menor taxa do desfecho cardiovascular composto primário (morte cardiovascular, infarto do miocárdio, internação por angina instável, revascularização coronária 30 ou mais dias após a randomização ou acidente vascular cerebral) do que aqueles randomizados para sinvastatina isolada (hazard ratio [HR] 0,94, IC 95% 0,89 - 0,99; taxas de eventos de sete anos 32,7 versus 34,7%)^{9,10}. A mortalidade por todas as causas

(HR 0,99) e a mortalidade cardiovascular (HR 1,00) não foram reduzidas. Os eventos adversos foram semelhantes nos dois braços. Os benefícios nos desfechos cardiovasculares fornecem suporte para a redução do LDL-C com este medicamento.

Os ensaios randomizados, como o estudo SHARP em pacientes com doença renal crônica, encontraram reduções nos desfechos cardiovasculares com a combinação de ezetimiba e sinvastatina em comparação com placebo. No entanto, ensaios desse tipo não podem ser usados para demonstrar benefício clínico adicional da ezetimiba além do que seria esperado com uma estatina isolada. Um estudo da combinação de sinvastatina e ezetimiba em pacientes com estenose aórtica, SEAS, encontrou um risco aumentado de câncer e morte por câncer no braço de tratamento ativo. As estatinas não parecem aumentar o risco de câncer, o que levantou a possibilidade de que o tratamento com ezetimiba possa causar câncer. Devido a essa preocupação, uma análise interina de dois outros estudos de sinvastatina e ezetimiba (IMPROVE-IT e SHARP) foi realizada. Esta análise não encontrou aumento do risco de câncer incidente, mas uma tendência para um aumento nas mortes por câncer. No entanto, um aumento precoce nas mortes por câncer em um estudo sem um aumento no câncer incidente seria um tanto incomum. Sentimos que os efeitos observados sobre o câncer e as mortes por câncer são provavelmente devidos ao acaso. Em um relatório preliminar da análise final do estudo SHARP, não houve aumento na incidência de câncer com ezetimiba, mas houve um aumento estatisticamente não significativo nas mortes por câncer (3,2 versus 2,8%); a análise final do IMPROVE-IT não mostrou nenhum aumento no câncer (10,2 por cento em cada braço)¹¹.

Em 2019, foram publicados dois ensaios randomizados que avaliaram a segurança e a eficácia na redução do LDL-C desse medicamento. Em ambos os estudos, pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou hipercolesterolemia familiar heterozigótica foram randomizados para receber ácido bempedoico (180 mg uma vez ao dia) ou placebo em uma proporção de 2:1 e acompanhados por 52 semanas. O estudo CLEAR Harmony recrutou 2.230 pacientes tomando doses máximas toleradas de uma estatina que incluiu 6,6% em terapia com estatina de baixa intensidade, 43,5% em terapia com estatina de intensidade moderada e 49,9% em terapia com estatina de alta intensidade^{10,11}. O LDL-C basal tinha que estar acima de 70 mg/dL. O desfecho primário de segurança (qualquer evento adverso) foi semelhante nos dois grupos (78,5 versus 78,7%, respectivamente), assim como o desfecho de eventos adversos graves (14,5 versus 14,0, respectivamente). Os eventos adversos mais comuns incluíram nasofaringite, mialgia e infecção do trato respiratório superior após 52 semanas de terapia. Na semana 12, o ácido bempedoico reduziu o LDL-C médio em 19,2 mg por decilitro (0,50 mmol por litro), representando uma mudança de -16,5% em relação à linha de base (diferença versus

placebo na mudança da linha de base, -18,1%; $p < 0,001$). Houve uma tendência para uma maior resposta de redução de LDL-C de pacientes com ácido bempedoico que receberam estatina de baixa a moderada intensidade (-20,0%) em comparação com estatina de alta intensidade (-17,5%)¹¹.

O estudo CLEAR Wisdom recrutou 779 pacientes recebendo terapias hipolipemiantes com tolerância máxima e cujo LDL-C basal era de pelo menos 100 mg/dL. O desfecho primário de eficácia da alteração percentual da linha de base até a semana 12 no LDL-C foi significativamente menor com ácido bempedoico em comparação com placebo (-15,1 versus 2,4 por cento; 97,6 versus 122,8 mg/dL, respectivamente). Os eventos adversos foram semelhantes ao CLEAR Harmony e incluíram um nível elevado de ácido úrico em uma porcentagem maior de pacientes com tratamento ativo (4,2 versus 1,9%). Estudos mediram o ácido úrico sérico e estabilizamos os pacientes com gota ativa antes de iniciar o ácido bempedoico. Em fevereiro de 2020, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA aprovou o medicamento para o tratamento de adultos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida que requerem redução adicional do LDL-C¹². Uma combinação de comprimido único de ácido bempedoico-ezetimiba também foi aprovada.

Um estudo de fase 2 de 2020 atribuiu aleatoriamente 272 pacientes com hipercolesterolemia refratária e hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HF) ou HF não heterozigótica com doença cardiovascular aterosclerótica clínica para várias doses de evinacumabe ou placebo. Todos os pacientes foram tratados com inibidor de PCSK9 e estatina na dose máxima tolerada, com ou sem ezetimiba. Na semana 16, o evinacumabe reduziu significativamente o LDL-C em 50% com administração intravenosa (IV) (15 mg/kg IV a cada quatro semanas) e 56% com administração subcutânea (450 mg subcutâneo a cada semana). Por meio de seus efeitos sobre a lipase endotelial, o evinacumabe reduz a produção e a secreção hepática de colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade e, conseqüentemente, o LDL-C^{10,12}.

Os grandes ensaios randomizados de niacina em pacientes com baixos níveis de HDL-C e níveis de LDL-C de cerca de 70 mg/dL levantaram sérias preocupações sobre sua segurança e eficácia em combinação com terapia com estatinas e, por extensão, preocupações sobre monoterapia com niacina. O estudo AIM-HIGH de 3.414 pacientes com doença cardiovascular estabelecida, baixo HDL-C, triglicerídeos elevados e tratados com uma estatina (média de LDL-C de 70 mg/dL) não encontrou nenhum benefício adicional ao tratamento com niacina de liberação prolongada. O estudo foi interrompido precocemente por futilidade e por causa de

uma preocupação com o aumento do número de acidentes vasculares cerebrais isquêmicos em pacientes tratados com niacina, que não eram significativamente diferentes do placebo após a adjudicação final. No entanto, os níveis de HDL-C no braço "placebo" (que recebeu 100 a 200 mg de niacina diariamente) aumentaram mais do que o esperado, o que pode ter reduzido a capacidade do estudo de detectar um benefício real com a terapia com niacina¹².

O estudo AIM-HIGH não responde à questão de saber se a niacina seria útil em pacientes em terapia com estatinas, mas com níveis iniciais de LDL-C muito mais altos. HPS2-THRIVE designou aleatoriamente 25.673 adultos com idades entre 50 e 80 anos com doença vascular para receber niacina de liberação prolongada 2 gramas por dia mais laropirant (para reduzir o rubor da niacina) ou placebo; todos os pacientes receberam sinvastatina 40 mg por dia, e se a redução do LDL-C fosse inadequada com sinvastatina, ezetimiba 10 mg por dia foi adicionado¹³. Após um acompanhamento médio de 3,9 anos, não houve redução com niacina/laropirant no desfecho primário do primeiro evento vascular maior (13,2 versus 13,7 por cento; razão de risco [RR] 0,96, IC 95% 0,90-1,03) e houve também não houve benefício para este desfecho no subgrupo de pacientes com HDL-C baixo e triglicerídeos elevados. Houve um aumento estatisticamente não significativo na mortalidade (6,2 versus 5,7%, RR 1,09, IC 0,99-1,21). Adicionalmente, e apesar do período de run-in, houve um aumento de eventos adversos graves. Estes incluíram miopatia (RR 3,54), mas com um risco aumentado muito maior em pacientes de centros de estudo na China (RR 5,2) do que na Europa (RR 1,5), efeitos colaterais gastrointestinais e erupção cutânea. Niacina/laropirant piorou o controle glicêmico com aumento de novos casos de diabetes (RR 1,32) e distúrbios graves no controle do diabetes (11,5 versus 7,5%, RR 1,55; a maioria levou à hospitalização). Além disso, houve aumentos imprevistos em infecções graves (8,0 versus 6,6%; RR 1,22, IC 1,12-1,34) e sangramento (2,5 versus 1,9%; RR 1,38, IC 1,17-1,62).

A niacina foi administrada com laropirant em HPS2-THRIVE e, portanto, não é possível separar completamente os efeitos que podem ter sido devidos ao laropirant, particularmente no que diz respeito aos achados inesperados de sangramento excessivo e infecção. No entanto, dados os resultados do HPS2-THRIVE, infecção e sangramento foram posteriormente analisados no AIM-HIGH, que estudou niacina sem laropirant. As infecções foram aumentadas com niacina (8,1 versus 5,8%; $p = 0,008$), e houve apenas um pequeno número para avaliar as taxas de sangramento (3,4 versus 2,9%; $p = 0,36$). Esta explicação para a observação de um risco aumentado de infecção não é conhecida^{12,13}. Dados esses resultados desses estudos randomizados, não recomenda-se a administração de niacina à maioria dos pacientes que recebem terapia com estatina. Exceções a essa abordagem geral incluem

pacientes com risco cardiovascular extremamente alto, como pacientes com hipercolesterolemia familiar homocigótica ou heterocigótica que não atingem a meta com a dosagem máxima de estatina mais ezetimiba ou colesevelam, particularmente se tiverem excesso de Lp(a) e história familiar de doença precoce. início da doença cardiovascular aterosclerótica. Os pacientes que não podem tomar outras terapias hipolipemiantes podem considerar a terapia de longo prazo com niacina se o LDL-C estiver significativamente elevado e for reduzido substancialmente por uma tentativa de tratamento com niacina. A niacina tem um papel em pacientes com níveis elevados de Lp(a).

As propriedades de aumento do HDL-C do ácido nicotínico ocorrem com dosagens tão baixas quanto 1 a 1,5 g/dia¹³. Em contraste, os efeitos de redução do colesterol da lipoproteína de densidade muito baixa e do LDL-C são normalmente observados com doses mais altas (3 g/dia). Em um estudo, por exemplo, o ácido nicotínico em uma dose de 500 mg três vezes ao dia aumentou o HDL-C em 20%, mas reduziu o LDL-C em apenas 5%. Em comparação, uma dose mais alta de 1,5 g três vezes ao dia produziu alterações mais proeminentes de 33% (elevação de HDL-C) e 23% (redução de LDL-C). Em doses mais altas, o ácido nicotínico também pode diminuir os níveis de Lp(a) em até 35%. Para aqueles pacientes nos quais a niacina é escolhida, a terapia com ácido nicotínico cristalino é iniciada com 100 mg três vezes ao dia e gradualmente aumentada para a dosagem alvo conforme tolerado^{12,13}. A niacina de liberação prolongada é uma formulação de liberação controlada de ácido nicotínico que é administrada uma vez ao dia. É iniciado com uma dose de 500 mg todas as noites durante um mês e a dose é titulada para 1000 mg. A dosagem padrão é de 1 a 2 gramas por noite. É aconselhável que a medicação seja administrada com um lanche noturno, mas nossa experiência sugere melhor tolerabilidade com a administração após o jantar.

Em um estudo de 269 pacientes que receberam uma dose média de 2.000 mg/dia por 48 semanas, 4,8% descontinuaram o medicamento devido ao rubor. Em outro relatório em que ambas as formulações foram administradas em uma dose de 1500 mg/dia por quatro meses, Niaspan foi acompanhado por menos episódios de rubor por mês (1,9 versus 8,6). Uma nova formulação de Niaspan (cápsulas revestidas) parece reduzir ainda mais o rubor. O laropirant é um antagonista do receptor 1 da prostaglandina D2 altamente seletivo que pode diminuir o rubor induzido pela niacina^{12,13}. Não foi aprovado nos Estados Unidos e foi retirado do mercado mundial após os resultados do HPS2-THRIVE. Além disso, embora o aumento absoluto no risco pareça ser pequeno, esses resultados sugerem que a niacina pode aumentar o risco de miopatia em pacientes recebendo sinvastatina e talvez outras estatinas. Esse risco aumentado pode ser uma preocupação particular em pacientes da China, e sugere-se evitar a combinação

de sinvastatina e niacina em pacientes chineses e usar niacina apenas com cautela em pacientes recebendo outras estatinas.

As elevações nas enzimas hepatocelulares também são comuns com o ácido nicotínico e podem levar a hepatotoxicidade grave, icterícia e hepatite fulminante. O início da lesão hepatocelular não é previsível; portanto, o monitoramento regular dos estudos bioquímicos é obrigatório. A niacina cristalina é preferida à maioria das preparações de liberação sustentada, uma vez que a primeira está associada a um maior efeito hipolipidêmico e aparentemente menos hepatotoxicidade¹⁴. Uma exceção pode ser o Niaspan de liberação prolongada, que demonstrou aumentar minimamente as transaminases em ensaios clínicos, mas não causar hepatotoxicidade significativa.

Outros problemas importantes com o ácido nicotínico incluem¹⁴, o ácido nicotínico pode aumentar os níveis de glicose, particularmente em doses moderadas a altas. Como resultado, a hiperglicemia pode se desenvolver em pacientes suscetíveis e o estado glicêmico pode piorar naqueles já em tratamento para diabetes mellitus evidente. Este efeito parece ser maior com algumas preparações de liberação prolongada e minimizado com niacina cristalina e talvez Niaspan. O ácido nicotínico pode induzir hiperuricemia e precipitar artrite gotosa aguda; portanto, deve ser evitado em qualquer paciente com histórico de gota. O ácido nicotínico pode produzir hipotensão em indivíduos tratados com vasodilatadores e pode exacerbar a angina de peito instável. O ácido nicotínico causa uma elevação dependente da dose nos níveis plasmáticos de homocisteína que podem anular seus efeitos favoráveis no perfil lipídico em certos subgrupos de pacientes^{13,14}.

Um estudo em 184 pacientes, quase todos sem doença cardiovascular conhecida, que estavam recebendo terapia com estatina, mas tinham um LDL-C ≥ 116 mg/dL (3,0 mmol/L) atribuiu aleatoriamente três doses diferentes de eprotirome ou placebo¹⁵. Após 12 semanas, o eprotirome reduziu o LDL-C de forma dose-dependente; com uma dose de 100 mcg por dia, o LDL-C foi reduzido em 32%, em comparação com uma redução de 7% com placebo. Alterações semelhantes foram observadas nos níveis de triglicerídeos, lipoproteína (a) e apolipoproteína B. Os desfechos clínicos não foram avaliados e, ao longo de 12 semanas, o eprotirome não pareceu produzir hipertireoidismo clínico, hipotireoidismo ou ter efeitos adversos no coração ou osso; alguns pacientes tratados com eprotirome apresentaram elevações nos níveis séricos de aminotransferase.

5 CONCLUSÃO

Embora as estatinas sejam a terapia preferida para a maioria dos pacientes que necessitam de tratamento de dislipidemia, outros agentes estão disponíveis com vários níveis de evidência para benefícios clínicos. Em pacientes que não atingem a meta desejada de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) com terapia com estatina, adicionamos ezetimiba com mais frequência do que qualquer outra droga que altera os lipídios. O principal uso da terapia com fibratos é no manejo de pacientes com hipertrigliceridemia. O ácido nicotínico (niacina) é pouco utilizado no tratamento do LDL-C. Pode ser usado para diminuir a lipoproteína(a).

REFERÊNCIAS

- [1] Rosenson RS, Hegele RA, Koenig W. Cholesterol-Lowering Agents. *Circ Res* 2019; 124:364.
- [2] Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303:1201.
- [3] Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106:1943.
- [4] Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Eur Heart J* 2005; 26:897.
- [5] Banerjee P, Chan KC, Tarabocchia M, et al. Functional Analysis of LDLR (Low-Density Lipoprotein Receptor) Variants in Patient Lymphocytes to Assess the Effect of Evinacumab in Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients With a Spectrum of LDLR Activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39:2248.
- [6] 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. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:410.
- [7] Stein EA, Raal F. Future Directions to Establish Lipoprotein(a) as a Treatment for Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016; 30:101.
- [8] Davidson MH, Dillon MA, Gordon B, et al. Colesevelam hydrochloride (cholestagel): a new, potent bile acid sequestrant associated with a low incidence of gastrointestinal side effects. *Arch Intern Med* 1999; 159:1893.
- [9] Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, et al. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia. *N Engl J Med* 2010; 362:906.
- [10] Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:2125.
- [11] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372:2387.
- [12] 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.
- [13] HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371:203.
- [14] Probstfield JL, Hunninghake DB. Nicotinic acid as a lipoprotein-altering agent. Therapy directed by the primary physician. *Arch Intern Med* 1994; 154:1557.
- [15] Illingworth DR, Stein EA, Mitchel YB, et al. Comparative effects of lovastatin and niacin in primary hypercholesterolemia. A prospective trial. *Arch Intern Med* 1994; 154:1586.