

Quais são as novas evidências para o manejo das dislipidemias? Uma revisão integrativa

What are the new evidences for the management of dyslipidemias? an integrative review

DOI:10.34119/bjhrv6n2-018

Recebimento dos originais: 01/02/2023

Aceitação para publicação: 02/03/2023

Arthur Macedo de Santana

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Tiradentes (FITS)

Endereço: Av. Barreto de Menezes, 738, Prazeres, Jaboatão dos Guararapes - PE

E-mail: arthur.macedo@soufits.com.br

Ricardo Nunes Freire

Doutorando em Ciências da Educação pela World University Ecumenical

Instituição: World University Ecumenical

Endereço: 7950 NW 53rd Street Suite 337, Miami, Flórida, EUA, 33166

E-mail: rnunesf10@yahoo.com.br

Vítor Scalone Netto

Especialista em Clínica Médica

Instituição: Hospital Geral de Itapecerica da Serra

Endereço: Av. Guacy Fernandes Domingues, 200 Itapecerica da Serra – SP

E-mail: vitorsnetto@hotmail.com

Carolina de Alcantara Ribeiro Costa Nave

Graduada em Medicina

Instituição: Centro Universitário São Camilo

Endereço: Av. Nazaré, 1501, Ipiranga, São Paulo - SP

E-mail: carolnave1@hotmail.com

Victória Luísa Pereira Aguiar

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Municipal de São Caetano do Sul - Campus São Paulo

Endereço: Rua Treze de Maio, 681, Bela Vista, São Paulo - SP

E-mail: victoria.aguiar@uscsonline.com.br

Karen Rodrigues Vieira Carvalho

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Itaúna (UI)

Endereço: Rodovia MG 431 Km 45, S/N, Itaúna - MG

E-mail: karenrvieira@hotmail.com

Júlia Ribeiro Faria Gontijo

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Atenas de Passos

Endereço: R. Oscar Cândido Monteiro, 1000, Jardim Colégio de Passos, Passos - MG

E-mail: juribeiro7@hotmail.com

Clifferson Araujo dos Santos

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Roraima

Endereço: Avenida Capitão Ene Garcês, 2413, Aeroporto, Boa Vista - RR

E-mail: cliffersonaraujdossantos@gmail.com

Geliardo Soares Antero

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Potiguar (UNP)

Endereço: Av. Sen. Salgado Filho, 1610, Lagoa Nova, Natal - RN

E-mail: geliardosoares@gmail.com

Guilherme Henrique Glinglani Condé de Oliveira

Graduado em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina de Jundiaí

Endereço: R. Francisco Teles, 250, Vila Arens II, Jundiaí - SP

E-mail: Drguilherm.conde@gmail.com

Dara Caroline Dias Ferreira

Graduanda em Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Endereço: R. do Rosário, 1081, Angola, Betim - MG

E-mail: daradias3@gmail.com

Henrique Nascimento Ribas Garcia

Graduado em Medicina

Instituição: União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO)

Endereço: Rua Dr. Eduardo Nielsen, 960, Jardim Novo Aeroporto, São José do Rio Preto - SP

E-mail: ribashenrique@hotmail.com

Pedro Lucas Costa Evaristo de Melo

Graduando em Medicina

Instituição: Fundação Universidade Federal de Rondônia (UNIR)

Endereço: BR-364, Km 9,5, Porto Velho - RO

E-mail: pedrolucaspvh2016@gmail.com

Pedro Érico Alves de Souza

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Endereço: Avenida Marielle Franco, S/N, Km 59, Nova, Caruaru - PE

E-mail: pedro.eric@ufpe.br

RESUMO

As dislipidemias se encontram difundidas amplamente na população brasileira, com uma prevalência de 24,8% e de até 75% em indivíduos obesos. O presente estudo de revisão buscou avaliar novos avanços para a abordagem terapêutica das dislipidemias, documentados por meio de estudos clínicos e randomizados. Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa realizada por meio da base de dados PubMed, que levou em consideração os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos e testes controlados e randomizados; artigos publicados no último ano; que possuíam texto completo disponível e que abordassem acerca do manejo das dislipidemias. Ficou constatado que a terapia conjunta de pitavastatina e ezetimiba reduz, de forma significativa, os níveis de LDL-colesterol quando comparado com a monoterapia com pitavastatina, sem aumentar o número de eventos adversos gerais. Outra medida eficaz, ao se combinar a ezetimiba com a atorvastatina, houve uma maior eficácia na redução do nível de LDL-colesterol quando comparado com a monoterapia com atorvastatina. Além disso, observa-se o impacto positivo da suplementação de produto rico em polifenóis para a redução de lipídios no sangue, possibilitando um efeito protetor contra a aterosclerose, da mesma forma que a suplementação oral combinada de hidroxitirosol e punicalagina, a qual reduziu, de forma significativa, os níveis plasmáticos de LDL-colesterol e de triglicérides. Por fim, o uso do recaticimabe também pode ser aplicado como terapia adjuvante à estatina em indivíduos com hipercolesterolemia, reduzindo o nível de LDL-colesterol e tornando-se uma nova opção de tratamento segura e eficaz para o manejo de tal dislipidemia.

Palavras-chave: dislipidemias, tratamento, ensaio clínico randomizado, medicina baseada em evidências.

ABSTRACT

Dyslipidemias are widespread in the Brazilian population, with a prevalence of 24.8% and up to 75% in obese individuals. This review study sought to evaluate new advances in the therapeutic approach to dyslipidemia, documented through clinical and randomized studies. This is an integrative review research carried out through the PubMed database, which took into account the following inclusion criteria: clinical trials and controlled and randomized tests; articles published in the last year; that had the full text available and that addressed the management of dyslipidemias. Conjunctive therapy with pitavastatin and ezetimibe was found to significantly reduce LDL-cholesterol levels compared with pitavastatin monotherapy without increasing the number of overall adverse events. Another effective measure, when combining ezetimibe with atorvastatin, there was a greater effectiveness in reducing the level of LDL-cholesterol when compared with monotherapy with atorvastatin. In addition, the positive impact of the supplementation of a product rich in polyphenols for the reduction of blood lipids is observed, allowing a protective effect against atherosclerosis, in the same way as the combined oral supplementation of hydroxytyrosol and punicalagin, which reduced, significantly, the plasma levels of LDL-cholesterol and triglycerides. Finally, the use of recaticimab can also be applied as an adjuvant therapy to statins in individuals with hypercholesterolemia, reducing the level of LDL-cholesterol and becoming a new safe and effective treatment option for the management of such dyslipidemia.

Keywords: dyslipidemias, treatment, randomized clinical trial, evidence based medicine.

1 INTRODUÇÃO

As dislipidemias correspondem à alterações na concentração plasmática de lipoproteínas que possuem densidades variáveis e que atuam como fatores de risco independentes para elevação do risco cardiovascular. Esse desequilíbrio encontra-se comumente sob a forma de redução das concentrações séricas de lipoproteínas de alta densidade (HDL), além do aumento das concentrações séricas de triglicerídeos (TG) e das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), a qual configura como o maior fator de risco modificável para doença aterosclerótica (HANSSON, 2005; PRÉCOMA et al., 2019).

As dislipidemias se encontram difundidas amplamente na população brasileira, como revelam os dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013, que apresentava uma prevalência de dislipidemia autorreferida de 12,5% na população acima de 18 anos e de até 24,8% de prevalência de acordo com dados da pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) do ano de 2016 (LOTUFO et al., 2017; MANGILI, 2020). Além disso, dados de estudos observacionais revelaram ao avaliar indivíduos obesos uma prevalência que chega até 75%, evidenciando o papel da avaliação das dislipidemias como um indicador de saúde pública.

Pensando no elevado potencial de morbimortalidade que as dislipidemias possuem é que foram construídos os objetivos do tratamento. Segundo a V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose, o manejo dos pacientes dislipidêmicos deve priorizar o controle do LDL de acordo com o risco que o paciente possui de desenvolver uma doença cardiovascular. A estratificação de risco, por sua vez, deve ser realizada a partir da presença ou não de doença aterosclerótica e de fatores agravantes ou, ainda, a partir de escores de predição de risco, a exemplo dos escores Framingham e Reynolds (XAVIER et al., 2013).

Por outro lado, a elevação de TG só se torna alvo após o limite máximo de 500 mg/dL, dado o risco elevado do desenvolvimento de quilomicronemia. O HDL reduzido, por enquanto, apesar de trabalhos evidenciarem benefício do seu controle via terapia farmacológica, encontram-se sem recomendação formal de tratamento. No entanto, recomendações da *American Heart Association* (AHA) reforçam que o manejo desses pacientes não deve ser restrito a valores absolutos de LDL, que deve, por sua vez, seguir uma abordagem mais ampla e diferenciada de cada caso (CESENA et al., 2020; XAVIER et al., 2013).

Nesse sentido, para pacientes com o diagnóstico de dislipidemia, é fundamental a aplicação de medidas não farmacológicas como cessação de tabagismo, perda de peso, prática de atividade física e controle na dieta, com redução da ingesta de ácidos graxos e aumento do consumo de fibras solúveis. Além disso, evitar o consumo de álcool e controlar a pressão

arterial são medidas que possuem o potencial de reduzir o risco cardiovascular e são aplicáveis a todos os pacientes (MACH et al., 2020; SIMÃO et al., 2013; XAVIER et al., 2013).

O tratamento farmacológico por sua vez, feito com o uso de hipolipemiantes, deve ser de acordo com o tipo e o grau de dislipidemia do indivíduo. Nele, apesar do uso de fibratos, ezetimiba, resinas de troca e até de Ômega 3 possuírem algum percentual de melhora nos níveis das lipoproteínas, as estatinas figuram como o medicamento mais utilizado para redução do LDL e de TG, além da elevação dos TG. Além dessas classes, medicamentos como os Inibidores da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP) e os Inibidores do *Proprotein convertase subtilisin kexin type 9* (PCSK9) têm sido amplamente investigados (XAVIER et al., 2013; FALUDI et al., 2020).

Dessa forma, dada a elevada frequência na população brasileira, é preciso avaliar de forma efetiva as declarações baseadas em evidências pode ajudar a identificar estratégias de intervenções mais apropriadas, com o intuito de se oferecer uma melhor qualidade de tratamento para os pacientes diagnosticados com dislipidemias e reduzir o seu risco de mortalidade cardiovascular. Diante disso, o objetivo do presente estudo de revisão é avaliar os novos avanços e atualizações na abordagem terapêutica das dislipidemias, documentados por meio de estudos clínicos e randomizados.

2 METODOLOGIA

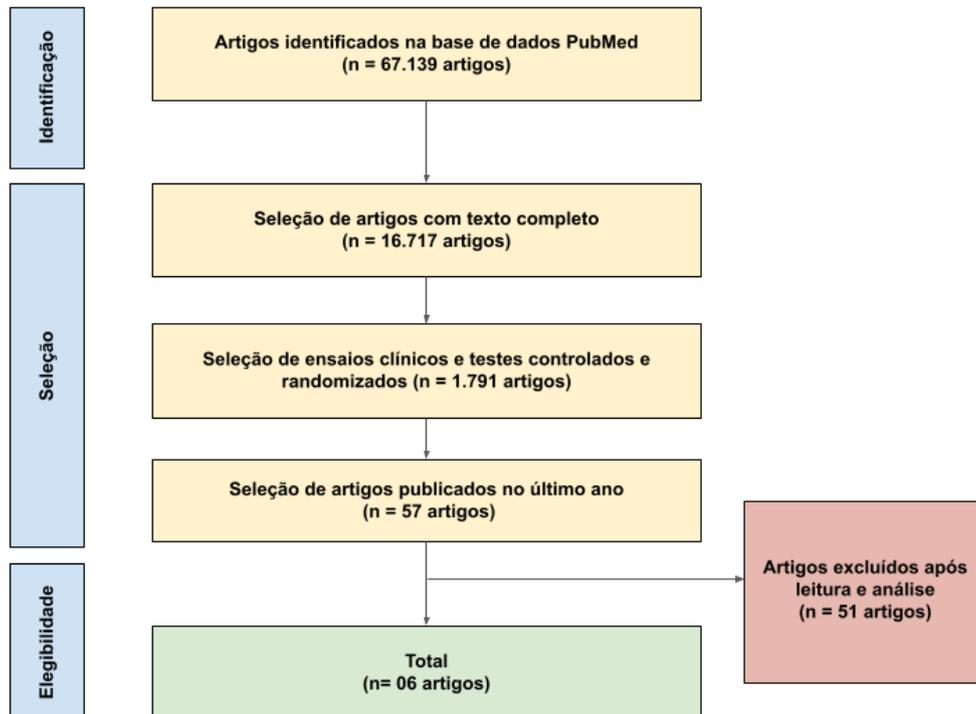
Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada em janeiro de 2023, por meio de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados os seguintes descritores a partir do Medical Subject Headings (MeSH): “Treatment” e “Dyslipidemias”, e seus respectivos termos traduzidos na língua portuguesa: “Tratamento” e “Dislipidemias”. Tais descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND”.

Os critérios de inclusão da pesquisa são descritos a seguir: ensaios clínicos e testes controlados e randomizados, em inglês “Clinical Trial” e “Randomized Controlled Trial”, com a possibilidade de uma análise homogênea do estudo; artigos publicados no último ano (2022-2023), com o intuito de se analisar os novos avanços e atualizações publicados nesse período; que possuíam texto completo disponível, nos idiomas português, inglês ou espanhol e que abordassem acerca de novas evidências no manejo das dislipidemias. Foram excluídos artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática analisada.

3 RESULTADOS

Com a aplicação dos métodos de busca descritos, foram encontrados 67.139 artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão, na seguinte ordem: a partir da seleção de artigos com texto completo disponível, foram encontrados 16.717 artigos; ao serem selecionados ensaios clínicos e testes controlados e randomizados, encontraram-se como resultado 1.791 artigos. Por fim, ao buscar-se por artigos publicados no último ano (2022-2023), foram encontrados 57 artigos. A partir de uma avaliação crítica dos títulos e resumos com base nos critérios de exclusão, foram selecionados 06 artigos, conforme esquematizado na Figura 1, e que se encontram descritos na tabela 1.

Figura 1: Fluxograma de processo de identificação e seleção de artigos.



Fonte: autoral, com base na metodologia aplicada na pesquisa.

Tabela 1. Artigos selecionados para a revisão integrativa

Autor/Ano	Título	Objetivos	Tipo de Estudo	Método/Amostra	Principais Resultados
JEONG et al., 2022	<i>A Multicenter, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Factorial Design, Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy of Pitavastatin and Ezetimibe Versus Monotherapy of Pitavastatin in Patients With Primary Hypercholesterolemia</i>	Comparar a eficácia e a segurança da terapia combinada de pitavastatina e ezetimiba com a monoterapia de pitavastatina em pacientes coreanos com hipercolesterolemia primária.	Ensaio clínico de Fase III multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por ativo.	Homens e mulheres coreanos com idade >19 e <80 anos com hipercolesterolemia primária que requerem tratamento médico foram incluídos neste estudo. Durante o período de tratamento I, os pacientes foram aleatoriamente designados para receber 1 de 4 tratamentos: pitavastatina 2 mg mais ezetimiba 10 mg, pitavastatina 2 mg, pitavastatina 4 mg mais ezetimiba 10 mg ou pitavastatina 4 mg. O período de tratamento duplo-cego de 8 semanas começou então.	As combinações de pitavastatina e ezetimiba diminuíram os níveis de LDL-C de forma eficaz e segura em >50% em pacientes com dislipidemia. A segurança e a tolerabilidade da terapia combinada de pitavastatina e ezetimiba foram comparáveis às da monoterapia com pitavastatina.
KHONGRUM et al., 2022	<i>Antidyslipidemic, Antioxidant, and Anti-inflammatory Effects of Jelly Drink Containing Polyphenol-Rich Roselle Calyces Extract and Passion Fruit Juice with Pulp in Adults with Dyslipidemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial</i>	Estudar os efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e hipolipemiantes da bebida gelatinosa contendo extrato de cálices de rosela rico em polifenóis e suco de maracujá com concentrado de polpa (geleia RP) em comparação com uma bebida gelatinosa placebo por 8 semanas.	Estudo randomizado, duplo-cego, de dois grupos paralelos, controlado por placebo.	Quarenta e três adultos com dislipidemia foram divididos aleatoriamente em dois grupos: o grupo de geleia RP e o grupo placebo. Glicose, colesterol total (TC), triglicerídeos (TG), lipoproteína-colesterol de baixa densidade (LDL-C), lipoproteína-colesterol de alta densidade (HDL-C), biomarcadores de estresse oxidativo, parâmetros inflamatórios, e proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) foram medidos com amostras de sangue em jejum na linha de base, 4 semanas e 8 semanas de intervenção.	O consumo diário de geleia RP por 8 semanas resultou em melhora significativa no perfil lipídico em indivíduos com dislipidemia. No entanto, mais pesquisas são necessárias para avaliar seu potencial nutricional e funcional.
MAKI et al., 2022	<i>A Head-to-Head Comparison of a Free Fatty Acid Formulation of Omega-3 Pentaenoic Acids Versus Icosapent Ethyl in Adults With Hypertriglyceridemia: The ENHANCE-IT Study</i>	Comparar as respostas farmacodinâmicas e os níveis plasmáticos de ômega-3 após administração de EPA+DPA-FFA e EPA-EE em indivíduos hipertrigliceridêmicos	Ensaio clínico aberto, randomizado, cruzado de 2 vias.	O estudo foi realizado com períodos de tratamento de 28 dias separados por ≥ 28 dias de washout, foi conduzido em 8 centros dos EUA e incluiu 100 indivíduos com triglicerídeos em jejum de 1,70 a 5,64 mmol/L (150-499 mg/dL) (mediana 2.31 mmol/L [204 mg/dL]). O estudo comparou as respostas farmacodinâmicas e os níveis plasmáticos de ômega-3 após administração duas vezes ao dia,	EPA+DPA-FFA aumentou significativamente mais o EPA, DPA e ômega-3 total do que o EPA-EE. EPA+DPA-FFA também reduziu os triglicerídeos e a proteína C reativa de alta sensibilidade sem aumentar o colesterol de lipoproteína de baixa densidade.

		consumindo uma dieta de Mudanças Terapêuticas no Estilo de Vida.		com as refeições, de EPA+DPA-FFA e EPA-EE em indivíduos hipertrigliceridêmicos.	
QIAN et al., 2022	<i>Efficacy and Tolerability of Ezetimibe/Atorvastatin Fixed-dose Combination Versus Atorvastatin Monotherapy in Hypercholesterolemia: A Phase III, Randomized, Active-controlled Study in Chinese Patients</i>	Comparar a eficácia e a tolerabilidade de uma combinação de dose fixa (FDC) de ezetimiba/atorvastatina (EZ/AS) com doses crescentes de atorvastatina em monoterapia em pacientes chineses com hipercolesterolemia não controlada com estatina em monoterapia.	Estudo randomizado, duplo-cego, de Fase III, de 12 semanas.	O estudo incluiu pacientes de 18 a 80 anos com hipercolesterolemia não controlada com atorvastatina 10 ou 20 mg/dia em monoterapia. Após um período inicial de 5 semanas de tratamento com atorvastatina 10 ou 20 mg/d, os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 dentro de cada coorte para receber EZ/AS 10/10 mg FDC (EZ10/AS10) ou atorvastatina 20 mg (AS20), uma vez ao dia (coorte A); ou EZ/AS 10/20 mg FDC (EZ10/AS20) ou atorvastatina 40 mg (AS40), uma vez ao dia (coorte B).	O nível de LDL-C na semana 12 melhorou significativamente com ambos os FDCs em comparação com doses escalonadas de atorvastatina (20 ou 40 mg/dia) em pacientes chineses com hipercolesterolemia não controlada com atorvastatina 10 ou 20 mg/dia. Ambos os FDCs foram bem tolerados, sem novos achados relacionados à tolerabilidade.
QUIRÓS-FERNÁNDEZ et al., 2022	<i>Oral Supplement Containing Hydroxytyrosol and Punicalagin Improves Dyslipidemia in an Adult Population without Co-Adjuvant Treatment: A Randomized, Double-Blind, Controlled and Crossover Trial</i>	Avaliar o efeito de um suplemento oral contendo hidroxitirosol (HT) e a punicalagina (PC) (SAX) na dislipidemia em uma população adulta.	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado e cruzado.	Os participantes elegíveis foram designados aleatoriamente para dois períodos de tratamento duplo-cego de 8 semanas recebendo o suplemento ou placebo separados por um período de washout de 4 semanas. Os participantes (n = 84) eram homens e mulheres, com idade entre 45 e 65 anos.	O suplemento contendo HT e PC exerceu efeitos antiateroscleróticos e cardioprotetores, melhorando consideravelmente a dislipidemia em uma população adulta, sem tratamento coadjuvante ou efeitos adversos.
XU et al., 2022	<i>PCSK9 inhibitor recaticimab for hypercholesterolemia on stable statin dose: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1b/2 study</i>	Avaliar a eficácia e a segurança do recaticimabe (SHR-1209, um anticorpo monoclonal humanizado contra PCSK9) em pacientes com hipercolesterolemia.	Estudo de fase 1b/2 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Os pacientes que receberam uma dose estável de atorvastatina com um nível de LDL-C de 2,6 mmol/L ou superior foram randomizados em uma proporção de 5:1 para injeções subcutâneas de recaticimabe ou placebo em diferentes doses e esquemas. Os pacientes foram recrutados na ordem de 75 mg a cada 4 semanas.	Recaticimabe como complemento à terapia com estatina de intensidade moderada reduziu substancialmente o nível de LDL-C com um esquema de administração infrequente (mesmo administrado uma vez a cada 12 semanas), em comparação com placebo.

Fonte: autoral, com base nas referências consultadas para a revisão integrativa.

4 DISCUSSÃO

Após a leitura e análise dos resultados obtidos a partir dos diferentes estudos clínicos e randomizados, a discussão se fundamenta a partir de diferentes tópicos acerca de novas evidências no manejo das dislipidemias: Pitavastatina combinada com Ezetimiba, Combinação de Ezetimiba e Atorvastatina, Bebida gelatinosa contendo extrato rico em polifenóis e suco de maracujá, Suplemento oral contendo Hidroxitirosol e Punicalagina, Formulação de Ácidos Pentaenóicos Ômega-3 e Recaticimabe inibidor de PCSK9. A discussão de tais tópicos é apresentada a seguir:

4.1 PITAVASTATINA COMBINADA COM EZETIMIBA

Segundo as diretrizes propostas pelo *American College of Cardiology / American Heart Association* de 2018 e da *European Society of Cardiology* de 2019 para dislipidemias, no manejo do paciente com dislipidemias, a ezetimiba pode ser adicionada, de forma razoável, quando a estatina está em dose máxima e os níveis de LDL-colesterol forem maior que 70 mg/dL em pacientes de alto risco. Já se comprovou que a ezetimiba diminuiu a absorção de colesterol no intestino e reduziu os níveis de LDL-colesterol em 19% a 23%. Além disso, também foi visto que a uma estatina, com adição de ezetimiba, teve maior eficácia na redução dos níveis de LDL-colesterol do que realizar o aumento da dose de estatina (JEONG et al., 2022).

Nesse contexto, insere-se o uso da pitavastatina, uma estatina lipofílica única que possui uma moderada eficácia na diminuição dos níveis de LDL-colesterol de forma segura. Porém, a eficácia do uso concomitante de pitavastatina e de ezetimiba em pacientes com dislipidemias ainda não foi constatada. Diante disso, um estudo clínico randomizado buscou comparar a eficácia e a segurança da terapia combinada de pitavastatina e ezetimiba com a monoterapia de pitavastatina em pacientes que apresentam hipercolesterolemia primária (JEONG et al., 2022).

Verificou-se, no estudo citado, que a terapia conjunta de pitavastatina e ezetimiba reduz, de forma significativa, os níveis de LDL-colesterol quando comparado com a monoterapia com pitavastatina, sem aumentar o número de eventos adversos gerais. Ademais, o alcance das taxas alvo de LDL-colesterol, segundo as diretrizes do NCEP ATP III, também foram maiores no grupo pitavastatina/ezetimiba do que no grupo que utilizou a pitavastatina de forma isolada, durante o acompanhamento de 8 semanas. Desse modo, esta se torna uma combinação segura para o manejo de pacientes com dislipidemias (JEONG et al., 2022).

4.2 COMBINAÇÃO DE EZETIMIBA E ATORVASTATINA

Sabe-se que a *European Atherosclerosis Society* de 2021 recomendou a utilização de uma estatina combinada a um agente não estatina, como a ezetimiba, resultando na melhora da redução do LDL-colesterol em pacientes que apresentam alto ou muito alto risco para doença cardiovascular. Nesse sentido, a ezetimiba, medicação hipolipemiante, age inibindo a absorção do colesterol exógeno advindo com a alimentação, e o endógeno da via biliar. Foi visto que a ezetimiba, ao ser combinada com a atorvastatina, promoveu reduções maiores de LDL-colesterol, colesterol total e dos triglicerídeos, quando comparado com o aumento isolado da dose da atorvastatina (QIAN et al., 2022).

Diante disso, um estudo clínico randomizado buscou avaliar se essa eficácia também se aplicava em doses fixas da combinação das duas medicações em pacientes chineses. Nesse caso, houve a comparação dos perfis de eficácia e segurança de aplicação de doses fixas de ezetimiba mais atorvastatina com o uso de doses crescentes de atorvastatina em pacientes que apresentavam hipercolesterolemia. O estudo verificou que, ao se combinar a ezetimiba com a atorvastatina, houve uma maior eficácia na redução do nível de LDL-colesterol quando comparado com a monoterapia com atorvastatina em duas dosagens (20 ou 40 mg/dia), fazendo da combinação citada uma boa opção para o manejo efetivo e bem tolerado da hipercolesterolemia (QIAN et al., 2022).

4.3 BEBIDA GELATINOSA CONTENDO EXTRATO RICO EM POLIFENÓIS E SUCO DE MARACUJÁ

É conhecido que medicações hipolipemiantes utilizadas no manejo das dislipidemias reduzem, de forma efetiva, os níveis séricos de LDL-colesterol, porém, existem efeitos adversos em decorrência deste uso, os quais levantaram preocupações importantes. Nesse sentido, estratégias alternativas estão sendo buscadas, especialmente o uso de polifenóis dietéticos e vitamina C, os quais são responsáveis pelo papel das defesas antioxidantes, mostrando alta atividade de glutathione e superóxido dismutase, juntamente com diminuição de colesterol total, triglicerídeos e LDL-colesterol (KHONGRUM et al., 2022).

Os polifenóis dietéticos, a exemplo de frutas, legumes e bebidas derivadas de vegetais e plantas, estão sendo alvo de atenção para a prevenção de doenças, em especial pelos seus potenciais efeitos terapêuticos. Cita-se a Roselle calyces (*Hibiscus sabdariffa*), uma importante fonte de vitaminas e substâncias bioativas, entre elas os ácidos orgânicos, fitoesteróis e polifenóis. As ações farmacológicas descritas por esse composto perpassam pela ação cardioprotetora, por um efeito anti-hipertensivo e pela inibição da oxidação do LDL-colesterol.

Outro composto citado é o maracujá (*Passiflora edulis*), uma fruta que possui em sua composição polifenóis, flavonóides, alcalóides, carotenóides e ácido ascórbico, os quais possuem efeitos antioxidantes, anti-hipertensivos, antitumorais, hipolipidêmicos e anti-inflamatórios (KHONGRUM et al., 2022).

Em relação ao campo científico, não existem ainda relatos sobre a eficácia de uma combinação de extrato de cálice de rosela e componentes bioativos de maracujá em alimentos funcionais sobre a melhora do quadro de hipolipidemia. Diante disso, um estudo randomizado buscou avaliar os efeitos hipolipidêmicos, antioxidantes e anti-inflamatórios da bebida gelatinosa composta por extrato de cálices de rosela rico em polifenóis e suco de maracujá com polpa, sendo ingerida repetidamente durante 8 semanas entre adultos hiperlipidêmicos (KHONGRUM et al., 2022).

O estudo citado identificou, de forma clara, uma diminuição importante nos níveis de LDL-colesterol e triglicerídeos, em comparação com medições basais ou placebo de geléia em adultos com dislipidemia. Ademais, foram verificados marcadores inflamatórios reduzidos e melhora do estresse oxidativo, a exemplo da diminuição do fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e malondialdeído (MDA), além da elevação da glutathiona após a ingestão da bebida gelatinosa por 8 semanas. Desse modo, observa-se o impacto positivo da suplementação do produto rico em polifenóis para a redução de lipídios no sangue, possibilitando um efeito protetor contra a aterosclerose e auxiliando na prevenção primária de doenças cardiovasculares (KHONGRUM et al., 2022).

4.4 SUPLEMENTO ORAL CONTENDO HIDROXITIROSO E PUNICALAGINA

Como destacado anteriormente, os polifenóis estão sendo cada vez mais estudados como substâncias terapêuticas, incluindo as doenças cardiovasculares. Dentre os compostos bioativos estudados, citam-se o hidroxitiroso da azeitona, e a punicalagina da romã, ambas substâncias apresentando efeitos antioxidantes, antiateroscleróticos, anticancerígenos e efeitos de proteção cardiovascular e neurológica, dentre outros. São tais propriedades cardioprotetoras e antiateroscleróticas do hidroxitiroso e da punicalagina que podem levar à normalização de dislipidemias, hipertensão arterial, diabetes mellitus e outros estados oxidativos e pró-inflamatórios (QUIRÓS-FERNÁNDEZ et al., 2022).

Nesse contexto, um estudo clínico randomizado avaliou a suplementação oral combinada de hidroxitiroso e punicalagina em adultos e o efeito deste suplemento no perfil lipídico, em especial naqueles indivíduos que apresentam dislipidemia. Constatou-se que a combinação apresentada reduziu, de forma significativa, os níveis plasmáticos de LDL-

colesterol e de triglicerídeos, além de aumentar os níveis de HDL-colesterol na população pesquisada, a qual não fazia uso de tratamento coadjuvante. Além disso, não foram observados efeitos adversos, mais prevalentes com o uso de hipolipemiantes, tornando-se uma boa opção para a abordagem das dislipidemias (QUIRÓS-FERNÁNDEZ et al., 2022).

4.5 FORMULAÇÃO DE ÁCIDOS PENTAENÓICOS ÔMEGA-3

A *Matinas BioPharma* é um produto experimental composto por uma mistura de ômega-3 de ácidos graxos livres de cadeia longa, juntamente com ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosapentaenóico (DPA). Tal substância promove reduções significativamente maiores nos triglicerídeos e em outras variáveis das lipoproteínas, dentre as quais se incluem colesterol total, colesterol de lipoproteína de não alta densidade (não-HDL-C), colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL-C) e a PCSK9. Esses resultados são obtidos quando comparado com ácido eicosapentaenóico de ésteres etílicos (EPA-EE), ao serem administrados junto com uma refeição de muito baixo teor de gordura (MAKI et al., 2022).

Diante disso, um estudo clínico randomizado buscou comparar as respostas farmacodinâmicas e os níveis plasmáticos de ômega-3 entre as duas formulações citadas, o EPA+DPA-FFA e o EPA-EE, usados nas refeições em indivíduos hipertrigliceridêmicos que realizam uma dieta de Mudanças Terapêuticas no Estilo de Vida. Os resultados foram satisfatórios, uma vez que a formulação EPA+DPA-FFA aumentou o EPA, DPA e ômega-3 total de forma mais significativa do que o EPA-EE. Além disso, foi visto que o EPA+DPA-FFA também trouxe redução nos níveis de triglicerídeos e a proteína C reativa de alta sensibilidade sem levar ao aumento do colesterol de lipoproteína de baixa densidade. Dessa forma, a formulação *Matinas BioPharma* apresenta potenciais benefícios para redução do risco de doença cardiovascular aterosclerótica (MAKI et al., 2022).

4.6 RECATICIMABE INIBIDOR DE PCSK9

A PCSK9, denominada proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9, é uma protease responsável por diversas funções específicas nos tecidos pleiotrópicos, sendo o mais característico o efeito de modulação no metabolismo lipídico. Sabe-se que a PCSK9 atua inibindo a reciclagem de receptores hepáticos de LDL, levando, por conseguinte, ao aumento da concentração de LDL-colesterol e, assim, ao aumento do risco cardiovascular. Diante disso, existem dois anticorpos monoclonais, os quais são aprovados contra a PCSK9, o evolocumab e o alirocumab, para o tratamento da hipercolesterolemia. Tais anticorpos podem reduzir em até

60% os níveis de LDL-colesterol, ao serem administrados concomitantemente com estatina (XU et al., 2022).

Nesse contexto, o anticorpo recaticimabe (SHR-1209) monoclonal humanizado, o qual se liga a PCSK9 com alta afinidade, foi estudado em um ensaio clínico randomizado que verificou se uma dose única de 51 a 450 mg de recaticimabe é eficaz, apresentando boa segurança e tolerabilidade e se produz uma redução de 50 a 65% no nível sérico de LDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia em tratamento com estatinas. Verificou-se que o uso do recaticimabe, utilizado a cada 12 semanas como terapia adjuvante à estatina em indivíduos com hipercolesterolemia, reduziu de forma significativa o nível de LDL-colesterol, tornando-se uma nova opção de tratamento segura e eficaz para o manejo de tal dislipidemia (XU et al., 2022).

5 CONCLUSÃO

A partir do presente estudo, é notória a constante busca por novas evidências que possibilitem a terapêutica efetiva das dislipidemias, uma vez que as dislipidemias se encontram difundidas amplamente na população brasileira, trazendo grandes riscos para a saúde. Ficou constatado que a terapia conjunta de pitavastatina e ezetimiba reduz, de forma significativa, os níveis de LDL-colesterol quando comparado com a monoterapia com pitavastatina, sem aumentar o número de eventos adversos gerais. Outra medida eficaz, ao se combinar a ezetimiba com a atorvastatina, houve uma maior eficácia na redução do nível de LDL-colesterol quando comparado com a monoterapia com atorvastatina.

Além disso, observa-se o impacto positivo da suplementação de produto rico em polifenóis para a redução de lipídios no sangue, possibilitando um efeito protetor contra a aterosclerose e auxiliando na prevenção primária de doenças cardiovasculares, da mesma forma que a suplementação oral combinada de hidroxitirosol e punicalagina, a qual reduziu, de forma significativa, os níveis plasmáticos de LDL-colesterol e de triglicerídeos, além de aumentar os níveis de HDL-colesterol. Por fim, o uso do recaticimabe também pode ser aplicado como terapia adjuvante à estatina em indivíduos com hipercolesterolemia, reduzindo o nível de LDL-colesterol e tornando-se uma nova opção de tratamento segura e eficaz para o manejo de tal dislipidemia.

REFERÊNCIAS

- CESENA, F. Y. et al. Risco Cardiovascular e Elegibilidade Para Estatina na Prevenção Primária: Comparação Entre a Diretriz Brasileira e a Diretriz da AHA/ACC. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, 2020.
- FALUDI, A. A. et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 1, 2017.
- HANSSON, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 16, p. 1685-1695, 2005.
- JEONG, H. S. et al. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Factorial Design, Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy of Pitavastatin and Ezetimibe Versus Monotherapy of Pitavastatin in Patients With Primary Hypercholesterolemia. **Clinical Therapeutics**, v. 44, n. 10, p. 1310-1325, 2022.
- KHONGRUM, J. et al. Antidyslipidemic, Antioxidant, and Anti-inflammatory Effects of Jelly Drink Containing Polyphenol-Rich Roselle Calyces Extract and Passion Fruit Juice with Pulp in Adults with Dyslipidemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2022, p. 4631983, 2022.
- LOTUFO, P. A. et al. Prevalência de Diagnóstico Médico de Colesterol Alto Autorreferido na População Brasileira: Análise da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 108, p. 411-416, 2017.
- MACH, F. 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). **European Heart Journal**, v. 41, n. 1, p. 111-188, 2020.
- MAKI, K. C. et al. A Head-to-Head Comparison of a Free Fatty Acid Formulation of Omega-3 Pentaenoic Acids Versus Icosapent Ethyl in Adults With Hypertriglyceridemia: The ENHANCE-IT Study. **Journal of the American Heart Association**, v. 11, n. 6, p. e024176, 2022.
- MANGILI, L. Alta prevalência de dislipidemias em crianças e adolescentes: oportunidade para prevenção. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, p. 57-58, 2020.
- PRÉCOMA, D. B. et al. Atualização da diretriz de prevenção cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia - 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, p. 787-891, 2019.
- QIAN, J. et al. Efficacy and Tolerability of Ezetimibe/Atorvastatin Fixed-dose Combination Versus Atorvastatin Monotherapy in Hypercholesterolemia: A Phase III, Randomized, Active-controlled Study in Chinese Patients. **Clinical Therapeutics**, v. 44, n. 10, p. 1282-1296, 2022.
- QUIRÓS-FERNÁNDEZ, R. et al. Oral Supplement Containing Hydroxytyrosol and Punicalagin Improves Dyslipidemia in an Adult Population without Co-Adjuvant Treatment: A Randomized, Double-Blind, Controlled and Crossover Trial. **Nutrients**, v. 14, n. 9, p. 1879, 2022.

SIMÃO, A. F. et al. I Diretriz brasileira de prevenção cardiovascular. **Arquivos brasileiros de Cardiologia**, v. 101, p. 1-63, 2013.

XAVIER, H. T. et al. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, p. 1-20, 2013.

XU, M. et al. PCSK9 inhibitor recaticimab for hypercholesterolemia on stable statin dose: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1b/2 study. **BMC Medicine**, v. 20, n. 1, p. 1-13, 2022.