

Abordagens terapêuticas nas dislipidemias - com ênfase na ldl-c (aterogênica)

Therapeutic approaches in dyslipidemia - with emphasis on ldl-c (atherogenic)

DOI:10.34119/bjhrv6n2-288

Recebimento dos originais: 24/03/2023

Aceitação para publicação: 24/04/2023

Thais de Rezende Bessa Guerra

Doutora em Ciências Cardiovasculares

Instituição: Unigranrio, Universidade Federal Fluminense (UFF)

Endereço: Av. Perimetral Prof. José de Souza Herdy, 1160, Jardim Vinte e Cinco de Agosto,
Duque de Caxias

E-mail: thaisbessa@unigranrio.br

Andreia de Carvalho Lima Soares

Graduanda em Medicina

Instituição: Unigranrio, Universidade Federal Fluminense (UFF)

Endereço: Av. Perimetral Prof. José de Souza Herdy, 1160, Jardim Vinte e Cinco de Agosto,
Duque de Caxias

E-mail: carvalhosoares84@gmail.com

Bianka Maria Salviano

Graduanda em Medicina pela Unigranrio

Instituição: Universidade Federal Fluminense (UFF)

Endereço: Av. Perimetral Prof. José de Souza Herdy, 1160, Jardim Vinte e Cinco de Agosto,
Duque de Caxias

E-mail: biankasalviano@unigranrio.br

Matheus Vidal Azevedo Palermo

Graduando em Enfermagem

Instituição: Unigranrio, Universidade Federal Fluminense (UFF)

Endereço: Av. Perimetral Prof. José de Souza Herdy, 1160, Jardim Vinte e Cinco de Agosto,
Duque de Caxias

E-mail: matheusvapalermo@gmail.com

Bruna dos Santos Scofano

Graduanda em Medicina pela Unigranrio

Instituição: Unigranrio, Universidade Federal Fluminense (UFF)

Endereço: Av. Perimetral Prof. José de Souza Herdy, 1160, Jardim Vinte e Cinco de Agosto,
Duque de Caxias

E-mail: scofano91@yahoo.com.br

Mariana Figueiredo Guimarães Netto

Graduanda em Medicina pela Unigranrio

Instituição: Unigranrio, Universidade Federal Fluminense (UFF)

Endereço: Av. Perimetral Prof. José de Souza Herdy, 1160, Jardim Vinte e Cinco de Agosto,
Duque de Caxias

E-mail: marifgnetto2@yahoo.com.br

Bruno Eduardo Morais Nunes

Especialista em Dermatologia

Instituição: Unigranrio, Universidade Federal Fluminense (UFF)

Endereço: Av. Perimetral Prof. José de Souza Herdy, 1160, Jardim Vinte e Cinco de Agosto,
Duque de Caxias

E-mail: bruno.nunes@unigranrio.edu.br

Ana Paula Tavares

Preceptoria de Medicina da Família

Instituição: Unigranrio, Universidade Federal Fluminense (UFF)

Endereço: Av. Perimetral Prof. José de Souza Herdy, 1160, Jardim Vinte e Cinco de Agosto,
Duque de Caxias

E-mail: ana.paula.stavares@hotmail.com

RESUMO

Nas últimas décadas a prevalência das dislipidemias aumentou proporcionalmente relacionado com a transição epidemiológica. As dislipidemias são fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. A patogênese desta doença envolve polimorfismos genéticos e fatores ambientais, mas outros aspectos conferem suscetibilidade ao desenvolvimento de dislipidemias. Diante da complexidade do tema e relevância clínica, este estudo tem por objetivo descrever as abordagens terapêuticas das dislipidemias com ênfase na lipoproteína de baixa densidade (LDL)-aterogênica. Para tal, este estudo realizou uma revisão narrativa, com busca nas bases de dados PubMed, Google acadêmico, comitês nacionais e internacionais de saúde e livro texto. A busca eletrônica foi efetuada em outubro de 2022, utilizando as seguintes palavras-chave: “*dyslipidemia; Review, Treatments*”, tipo de estudo: revisão sistemática. A partir da leitura e categorização dos resultados, consideramos a discussão para as novas perspectivas para terapia farmacológica e não farmacológica. Os resultados apontam para que a mudança no estilo de vida continue sendo a base de toda prevenção cardiovascular, particularmente a prevenção primordial ou a prevenção primária. Após o estilo de vida, as estatinas continuam como 1ª escolha terapêutica para combater o risco cardiovascular devido ao LDL-C elevado. Em indivíduos intolerantes às estatinas ou nos quais a monoterapia com estatina não atinge o grau desejado de redução do LDL-C, a adição de ezetimiba e/ou ácido bempedoico pode proporcionar reduções no LDL-C. A terapêutica dirigida por PCSK9 continua a ser uma opção adicional para controlar o LDL-C, particularmente após o estilo de vida e as abordagens não biológicas não terem sido suficientes para atingir os objetivos desejados do LDL-C. O desenvolvimento de inibidores oralmente ativos de PCSK9 pode fornecer uma opção futura. Consideramos que há uma tendência às evidências na compreensão molecular da dislipidemia buscando identificar diferentes fenótipos para tratamentos baseados em medicina personalizada.

Palavras-chave: dislipidemias, revisão, tratamentos.

ABSTRACT

In recent decades, the prevalence of dyslipidemias has increased proportionally with the epidemiological transition. Dyslipidemias are risk factors for the development of cardiovascular diseases, leading causes of morbidity and mortality worldwide. The pathogenesis of this disease involves genetic polymorphisms and environmental factors, but other aspects confer susceptibility to the development of dyslipidemias. Approach to the complexity of the subject and clinic in front of this study in order to describe how therapeutic approaches of dyslipidemias with an emphasis on low-density lipoprotein (LDL)-athero. To this end, this study carried out a review, with the PubMed data book, on Google's health databases, national and international reports. The electronic search was performed in October 2022, using the following keywords: "dyslipidemia; Review, Treatments", study type: systematic review. From the reading and categorization of the results, we considered the discussion for new perspectives for pharmacological and non pharmacological therapy. The results indicate that lifestyle changes in particular continue to be the basis of all cardiovascular prevention, primary prevention or primary prevention. After lifestyle, statins remain the 1st therapeutic choice to combat cardiovascular risk due to elevated LDL-C. In the case of those who are intolerant to statin monotherapy, the desired degree can be achieved according to LDL-C, the addition of and/or bempedoic acid to LDL-C, the addition of and/or bempedoic acid to LDL-C, may not provide bempedoic acid from LDL-C or may not provide bempedoic acid from LDL-C. PCSK9-directed therapy remains an additional option to control LDL-C, particularly after lifestyle and as biological approaches have not been sufficient to achieve the desired LDL-C goals. The development of orally active PCSK9 inhibitors may provide an option. We consider that there is an attempt to understand the understanding of dyslipidemia, seeking to identify different molecular phenomena in medicine.

Keywords: dyslipidemia, review, treatments.

1 INTRODUÇÃO

As dislipidemias são fatores de risco para doenças cardiovasculares - a principal causa de morte em todo o mundo.^{1,2} A transição epidemiológica mostra que as doenças transmissíveis diminuíram e a doença cardiovascular aterosclerótica tornou-se uma epidemia global. Infelizmente, os comportamentos de estilo de vida pouco saudáveis permanecem desenfreados. Dietas saudáveis, praticar atividade física regular, não se tornar obeso e evitar o tabagismo podem fazer grandes incursões nessa epidemia moderna. No entanto, as medidas sociais e individuais para promover estilos de vida saudáveis continuam sendo difíceis de instituir e sustentar. Mas, felizmente, possuímos crescentes ferramentas farmacológicas para repelir os estragos da aterosclerose e complementar os esforços para melhorar o estilo de vida. Dentre as terapias farmacológicas, as estatinas são a de primeira escolha para as dislipidemias e são consideradas a pedra angular da doença cardiovascular aterosclerótica (DAC) tanto na prevenção primária quanto na secundária.³

No entanto, as opções de tratamento dependem da anormalidade lipídica específica,

embora possam coexistir diferentes anormalidades lipídicas. Em alguns pacientes, uma única anormalidade pode necessitar de vários tratamentos; em outros, um único tratamento pode ser adequado para várias anormalidades. Para o manejo clínico da dislipidemia e decisão para o início da terapia medicamento deve-se: (1) avaliar o risco cardiovascular do paciente (baixo, moderado e grave) e o tempo de reavaliação após a implantação das medidas de modificações do estilo de vida pode ser de 3 a 6 meses; (2) avaliar o tipo de dislipidemia para definir a escolha da classe terapêutica. As terapias hipolipemiantes costumam ser divididas conforme a ação nas taxas séricas de colesterol e de triglicérides.^{3,4}

As dislipidemias podem ser classificadas em hiperlipidemias (níveis elevados de lipoproteínas) e hipolipidemias (níveis plasmáticos de lipoproteínas baixas).¹⁵ Quanto à classificação etiológica, pode ser hiper ou hipolipidemias e ter causas primárias ou secundárias: as causas primárias são de origem genética e as secundárias são decorrentes ao estilo de vida inadequado, de certas condições mórbidas, ou de medicamentos. Quanto à classificação laboratorial, são determinadas de acordo com o risco cardiovascular individual e com o estado alimentar. Quanto à classificação da fração lipídica alterada em Hipercolesterolemia isolada observa-se o aumento isolado do LDL-c ($\text{LDL-c} \geq 160 \text{ mg/dL}$); na Hipertrigliceridemia isolada apresenta o aumento isolado dos triglicérides ($\text{TG} \geq 150 \text{ mg/dL}$ ou $\geq 175 \text{ mg/dL}$, se a amostra for obtida sem jejum); na Hiperlipidemia mista o aumento do LDL-c ($\text{LDL-c} \geq 160 \text{ mg/dL}$) e dos TG ($\text{TG} \geq 150 \text{ mg/dL}$ ou $\geq 175 \text{ mg/dL}$, se a amostra for obtida sem jejum). Se $\text{TG} \geq 400 \text{ mg/dL}$, o cálculo do LDL-c pela fórmula de Friedewald é inadequado, deve-se considerar a hiperlipidemia mista quando o não HDL-c $\geq 190 \text{ mg/dL}$; HDL-c baixo: redução do HDL-c (homens $< 40 \text{ mg/dL}$ e mulheres $< 50 \text{ mg/dL}$) isolada ou em associação ao aumento de LDL-c ou de TG.¹⁵ Quanto à classificação fenotípica (Fredrickson) é baseada nos padrões de lipoproteínas associadas as concentrações elevadas de colesterol e/ou TG, não sendo considerado o HDL-c.³

As recentes atualizações para os novos índices lipídicos aterogênicos, incluindo colesterol de lipoproteínas não de alta densidade (não-HDL-C), que é calculado subtraindo o valor de HDL-C do nível de colesterol total, índice aterogênico (relação entre triglicérides (TG) e HDL-C (TG/HDL-C) e Diff-C (calculado pela subtração de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) de não-HDL-C), são conhecidos como valiosos preditores de dislipidemia e doenças cardiovasculares subsequentes.⁶ Além disso, temos uma apreciação crescente pelos contribuintes genéticos para a aterosclerose, tanto mutações monogênicas mais raras quanto variantes mais comuns que provocam tamanhos de efeito menores. Em indivíduos com risco aumentado hereditário de doença cardiovascular aterosclerótica, mesmo um estilo de vida puro

não pode evitar o risco cardiovascular. Apesar dos efeitos positivos mediados pela terapia com estatinas em eventos cardiovasculares, a adesão do paciente é muitas vezes baixa. Os sintomas musculares associados às estatinas (SAMS) são o efeito colateral mais comum associado à descontinuação do tratamento.^{1,2,3,4}

Diante da relevância da temática no âmbito da atenção primária, este estudo tem por objetivo revisar as abordagens terapêuticas no cenário das dislipidemias, notadamente a lipoproteína de baixa densidade (LDL)- aterogênica.

2 METODOLOGIA

Estudo de revisão da literatura tipo narrativa. Para realização do estudo foi feita uma busca nas bases de dados PubMed, Google acadêmico, comitês nacionais e internacionais de saúde e livro texto.

A busca eletrônica foi efetuada em outubro de 2022, utilizando as seguintes palavras-chave: “*dyslipidemia and Treatments*” e tipo de estudo: revisão sistemática.

A coleta de dados ocorreu da seguinte forma:

- 1ª etapa: Identificação da produção científica indexada nas bases de dados pelos descritores citados.
 - 2ª etapa: os artigos foram pré-selecionados a partir da leitura do título e resumo disponível;
 - 3ª etapa: a seleção dos artigos ocorreu por meio de leitura dos resumos, utilizando como critérios de inclusão as publicações em português e inglês.
- No entanto, foram excluídos estudos repetidos nas diferentes bases de dados e os que não foram encontrados na íntegra. Ao final, foram selecionados os estudos artigos oriundos de comitês nacionais e internacionais de saúde para esta revisão.

Com a análise do conteúdo dos artigos foi possível identificar as principais evidências sobre abordagem terapêutica das dislipidemias.

3 DISCUSSÃO

Terapias farmacológicas

Abordagens para terapia do LDL-C elevado

A incidência de doença cardiovascular aterosclerótica prematura na hipercolesterolemia familiar (HF) é alta. Nos últimos anos, novas modalidades terapêuticas mostraram capacidade significativa de redução de lipídios.³ A lipoproteína de baixa densidade (LDL) está associada com risco aumentado hereditário de doença cardiovascular aterosclerótica, mesmo adotando um estilo de vida saudável. Isso se deve, aos fatores genéticos que contribuem para o desenvolvimento da aterosclerose, tanto as mutações heterozigóticas do receptor de LDL (mais

comuns) quanto as mutações monogênicas (mais raras) até as variantes com menos efeitos.^{4,5,6}

Com isso, a busca por estratégias farmacológicas tem sido alvo para minimizar os eventos da aterosclerose. Para tal, apresentamos a seguir as descobertas relacionadas aos mecanismos e manejos das diferentes formas de hipercolesterolemia familiar (HF, agora classificada como FH1), descrevendo assim os marcos clínicos desde 1938 à perspectiva até 2023. Inicialmente, foi identificada as mutações heterozigóticas no receptor de LDL como a base genética da hipercolesterolemia familiar (HF 1), portanto, risco cardiovascular. Essa mutação é uma das doenças genéticas mais comuns, afetando até 1 em 300 indivíduos. Em seguida, identificada a mutação no resíduo 3500 da ApoB que interfere no reconhecimento pelo receptor de LDL, resultando na classificação da hipercolesterolemia familiar (FH2). A base molecular de uma terceira forma, a hipercolesterolemia autossômica dominante (HF3), ainda permanece com mecanismo obscuro. Uma rara forma de hipercolesterolemia familiar autossômica recessiva de (FH4), surge a partir de mutações no adaptador do receptor de proteína LDL 1 (LDLRAP1) que se associam à redução do catabolismo da LDL dependente do receptor de LDL, por meio de mecanismos que permanecem indistintos.^{6,7}

A partir desse entendimento na genética humana com a associação clínica, observada pela relação entre angina pectoris, xantomas e hipercolesterolemia, posteriormente apoiada por décadas de pesquisas epidemiológicas e observacionais, tem sido discutida a causalidade do LDL no desenvolvimento da aterosclerose. Os avanços nos tratamentos farmacológicos para redução do LDL, iniciaram com estudo Lipid Research Clinics (LRC) com uso de sequestrantes de ácidos biliares, as resinas. Essas resinas não palatáveis, ingeridas por via oral, ligam-se aos ácidos biliares no intestino e promovem sua excreção nas fezes. No entanto, promove uma redução modesta do LDL-C, mas nenhuma melhora na mortalidade. Os benefícios relativamente modestos de um medicamento difícil de tolerar levaram muitos médicos e leigos a denegrir o valor da redução do LDL-C na prática clínica.^{7,8,9}

Em seguida, o estudo *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S), buscou em produtos naturais de bactérias do solo inibidores da enzima limitante da taxa de síntese do colesterol, hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA redutase), assim surge a primeira geração de estatinas. As estatinas demonstraram a capacidade de reduzir eventos cardiovasculares em indivíduos de alto risco. Logo, crescentes estudos de ensaios clínicos com inibidores desta enzima chave desenvolveram estatinas mais potentes com capacidade de reduzir ainda mais as concentrações de LDL. Também tem sido discutido sobre os alvos terapêuticos das estatinas com capacidade de silenciar as vias inflamatórias e trombóticas e aumentar a disponibilidade de óxido nítrico, um vasodilatador endógeno com múltiplas ações anti-aterotrombóticas.^{7,8,9}

Redução do LDL além das estatinas

Análises de ensaios clínicos com estatinas forneceram evidências observacionais de que até 50% do benefício das estatinas resulta de uma ação anti-inflamatória direta independente da redução do LDL. Além das estatinas, novos alvos terapêuticos foram desenvolvidos para inibir outra enzima envolvida no metabolismo lipídico, a acil coenzima A, colesterol aciltransferase (ACAT), que levou à identificação da ezetimiba, que produz uma redução de 15 a 20% no LDL-C, cujo alvo é o transportador de colesterol no intestino delgado responsável pela captação do colesterol dietético e biliar: a proteína 1 semelhante a Niemann-Pick C1 (NPC1L1).^{8,9}

O estudo IMPROVE-IT, relata a capacidade de uma não estatina (ezetimibe) de contribuir para a redução do risco cardiovascular em indivíduos já recebendo um regime de estatina, portanto a coadministração de sinvastatina com ezetimiba produziu uma diminuição de eventos cardiovasculares adversos. A medicina entrou em uma era que é possível direcionar seletivamente genes que têm papéis: chave no metabolismo lipídico, assim a terapêutica com anticorpos representa o progresso da ciência e da medicina translacional. O estudo de famílias com um traço relativamente raro para a identificação de uma proteína alvo e validação de uma abordagem terapêutica mostra a importância da ligação entre geneticistas, bioquímicos e a indústria farmacêutica. A partir daí, surgem os anticorpos monoclonais anti-PCSK9, que atua no espaço extracelular, impedindo que a PCSK9 se ligue ao receptor de LDL e, assim, entre no citoplasma unido a esse receptor de superfície celular, direcionando o receptor de LDL para o fagolisossoma para degradação e limitando a reciclagem para a membrana. Assim, a inibição da PCSK9 aumenta os receptores de LDL na superfície celular, onde eles podem se ligar e eliminar LDL da circulação, conseqüentemente níveis mais baixos de LDL-C. Além disso, exames de imagem revelam que a adição de evolocumabe a uma estatina poderia resultar em regressão da placa, alteração da composição da placa, refletida pelo aumento da espessura da capa fibrosa e diminuição do arco lipídico.¹⁰

O estudo PACMAN-AMI descreve que essa associação terapêutica pode tornar a placa menos suscetível à ruptura e à formação de trombos. Os inibidores de anticorpos monoclonais PCSK9 reduzem o LDL-C em 60% e os eventos cardiovasculares em 15-20% quando adicionados ao tratamento com estatina e/ou ezetimiba. Novas perspectivas de estudos para direcionar o mRNA para evitar a formação de PCSK9 começaram a ser avaliadas. Um oligonucleotídeo antisense direcionado ao fígado que inibe a expressão de PCSK9 diminuiu o LDL-C em 73% em 12 semanas e os resultados apontam que foi bem tolerado na dose mais alta. Para alcançar a redução de LDL-C a longo prazo, também tem sido estudada uma vacina de PCSK9 contínua, visando desencadear a geração de anticorpos anti PCSK9 do hospedeiro.⁵⁻

6,13-15

Estudos pré-clínicos mostraram a eficácia de uma vacinação ativa baseada em peptídeos contra PCSK9 em camundongos hipercolesterolêmicos. A aplicação da genética humana identificou vários novos alvos para o tratamento da dislipidemia. Uma outra abordagem é a edição de genes usando CRISPR–Cas9, para bloquear permanentemente a expressão do gene PCSK9, o que pode fornecer uma redução vitalícia do LDL-C. Além disso, a edição de base tem o potencial de reversibilidade, fornecendo um 'antídoto' para alterações genéticas ao longo da vida.^{3,5-6,13-15}

Terapêutica para dislipidemia na doença renal crônica

Os eventos cardiovasculares causados pela dislipidemia são uma das principais causas de morte em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC). A doença renal crônica é um problema de saúde pública, com prevalência global de 8 a 16%,³⁸⁸ e representa mais de 10% (> 20 milhões) de prevalência na população adulta dos Estados Unidos, segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).^{3,13,15}

As estatinas são a primeira linha de tratamento para pacientes com hiperlipidemia e no regime de tratamento para pacientes com DRC. Portanto, a introdução de inibidores da *Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin* tipo 9 (inibidores de PCSK9) é uma opção de tratamento viável, confiável, seguro e possivelmente eficaz para pacientes que,⁸ apesar de altas doses de estatinas, lutam para reduzir seus níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C). No entanto, sua segurança e eficácia na doença renal grave e terminal são cinzentas, pois outros fatores, como infecções, levam à morbidade e mortalidade. Ensaios futuros sobre doença renal crônica e inibidores de PCSK9 devem investigar os inibidores.^{3,5,6,13-17}

-Novas terapêuticas lipídicas - alvos genéticos são o “horizonte”

Estudo para o tratamento da dislipidemia incluem fatores semelhantes à angiopoietina 3, 8 e 4 (ANGPTL3, ANGPTL8 e ANGPTL4) e apolipoproteína C3, pois mostraram efeitos muito promissores sobre o perfil lipídico. No entanto, tanto a eficácia quanto às preocupações com a toxicidade hepática levaram à interrupção do desenvolvimento clínico de vupanorsen, um oligonucleotídeo antisense anti-ANG PTL3 direcionado a GalNac. A redução da apolipoproteína CIII com olezarsen, um oligonucleotídeo antisense direcionado a GalNac, produziu reduções dependentes da dose em triglicerídeos e colesterol VLDL em um estudo de fase 2. Um mecanismo de metabolismo lipídico alterado com esses novos alvos envolve a regulação da atividade da lipoproteína lipase. Essa enzima, associada à superfície das células endoteliais, pode separar os ácidos graxos dos triglicerídeos, promovendo a depuração das

partículas de lipoproteínas ricas em triglicerídeos, hoje consideradas causais na aterosclerose humana.^{3,13,18-25}

Novas terapêuticas envolvendo tanto a neutralização de anticorpos quanto às tecnologias de siRNA ou RNA antisense estão atualmente sob investigação. Os primeiros resultados de ensaios clínicos mostraram efeitos muito promissores sobre o perfil lipídico de tais estratégias. O direcionamento de triglicerídeos e lipoproteínas ricas em triglicerídeos pode fornecer benefícios adicionais além da redução do LDL para otimizar os resultados cardiovasculares em pacientes com dislipidemia. Contudo, os ensaios na Fase I e II, foram suspensos por hepatotoxicidade.^{3,13,18-25}

Embora as crescentes terapias farmacológicas visando abordagem genética para redução do LDL sejam os novos alvos para intervenções intracelulares, exigirá considerável vigilância ética e regulatória, a fim de evitar alterações genéticas fora do alvo e exploração de potenciais efeitos dessa abordagem.^{3,13,18-25}

- Terapias não farmacológicas

Nos últimos anos, o padrão alimentar e o estilo de vida saudável ganharam evidências em estudos epidemiológicos observacionais e de intervenção, como o DASH (*Dietary Approachs to Stop Hypertension*), o INTERHEART e o PREDIMED (*prevención con dieta mediterránea*), e reforçaram as diretrizes nutricionais que preconizam dieta isenta de ácidos graxos trans, o consumo de < 10% do valor calórico total de ácidos graxos saturados para indivíduos saudáveis e < 7% do valor calórico total para aqueles que apresentarem risco cardiovascular aumentado. O padrão alimentar deve ser resgatado por meio do incentivo à alimentação saudável, juntamente da orientação sobre a seleção dos alimentos, o modo de preparo, a quantidade e as possíveis substituições alimentares, sempre em sintonia com a mudança do estilo de vida.^{3,13,27,28,29} Além disso, novas abordagens têm sido investigadas, descritas a seguir:

- Nutrigenética nas dislipidemias: tem sido estudada sobre a influência das variações genéticas nas respostas lipídicas circulantes promovidas por determinados nutrientes ou alimentos para fornecer estratégias dietéticas específicas considerando os fatores genéticos em intervenções nutricionais personalizadas. Os achados neste estudo indicaram que uma certa porcentagem de macronutrientes dietéticos, o consumo de quantidades específicas de ácidos graxos poliinsaturados e monoinsaturados, bem como a ingestão de nutracêuticos ou suplementos alimentares podem ser considerados como estratégias potenciais para o desenvolvimento de um ampla gama de intervenções nutrigenéticas, uma vez que têm um impacto direto sobre os níveis sanguíneos de lipídios. Massa et al.¹³ investigaram o efeito da

suplementação de extrato de melancia (*Citrullus lanatus*) (6 g/dia) em adultos portadores de MTHFR rsC677T ou rs1801133 com diagnóstico de dislipidemia e constataram que os níveis de colesterol total e LDL-c foram reduzidos após 6 semanas. A redução mais significativa foi observada em hetero e homozigotos CT e TT. O efeito pode estar relacionado à ação de compostos antioxidantes presentes nesta fruta, como licopeno, citrulina e arginina. Dessa forma, destacaram a importância da nutrição personalizada como estratégia dietéticas para o tratamento preventivo e controle de alterações no metabolismo lipídico.²⁶

-Ômega 3: A combinação de 400-1800 UI/d de ácido graxo livre - ômega-3 e 400 UI/d de Vitamina E (tocoferol) reduziu significativamente os níveis de LDL-C e TG em indivíduos com sobrepeso, sem efeito significativo sobre outros componentes. Uma melhora significativa dos valores de TG foi observada após o consumo de 1000-2000 mg/dl ômega-3 AGL mais 400 UI/dl Vit-E juntamente com 50.000 UI/dl e Vit-D por pelo menos 6 semanas em pacientes diabéticos. Os efeitos benéficos das vitaminas antioxidantes (C, D, E) ou sua combinação com outros agentes no perfil lipídico variaram de acordo com sua dosagem, duração da ingestão e estado de saúde dos indivíduos.^{3,13,27}

Como adjuvante no tratamento da hipertrigliceridemia, a suplementação de ômega 3 (EPA e DHA) entre 2 a 4 g ao dia, pode reduzir a concentração plasmática de TG em até 25 a 30%. Em estudo recente, indivíduos normolipidêmicos e levemente hiperlipidêmicos (TG > 150 e < 200 mg/dL) também se beneficiam com o consumo > 4 g ao dia de EPA e DHA provenientes de alimentos enriquecidos ou de animais marinhos, com redução entre 9 a 26% da trigliceridemia, enquanto que a suplementação entre 1 a 5 g de EPA e/ou DHA pode reduzir entre 4 a 51% em indivíduos com níveis limítrofes. Alguns estudos mostram que a suplementação com ômega 3 pode aumentar discretamente a concentração plasmática de HDL-c (1 a 3%) e aumentar o LDL-c (até 5 a 10%),¹⁷² em razão de reduzir os receptores de LDL, também chamados de receptores B/E.^{3,13,27}

Compostos bioativos, fibras e probióticos nas dislipidemias: A berberina tornou-se amplamente utilizada como uma alternativa eficaz no tratamento de dislipidemias. Dezesesseis estudos com um total de 2.147 participantes mostraram que a berberina reduziu significativamente os níveis de colesterol total (CT), LDL-C e triglicédeos (TG). A berberina também aumentou o nível de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) quando usado sozinho. A berberina melhora os perfis lipídicos nas dislipidemias com segurança satisfatória.²⁸

-Proteína de soja - consumo diário de uma a duas porções de alimentos fonte de proteína de soja, totalizando 15 a 30 g de proteína, está associado à redução de 5% de LDL-c, ao aumento

de 3% de HDL-c e à redução de 11% na concentração de TG.²⁸

-Psyllium é a fibra solúvel mais estudada na redução do colesterol. Uma revisão de estudos indica que doses de 7 a 15 g ao dia estão associadas com uma redução de 5,7% a 20,2% de LDL-c e redução de 2 a 14,8% de CT. O Psyllium parece não afetar significativamente os níveis de HDL-C e TG. Deve-se orientar o consumo fracionado, antes das grandes refeições. Estudos com aveia demonstraram resultados semelhantes ao Psyllium, com redução de 5,3 a 5,6% do LDL-c, sem efeitos significativos sobre o HDL-c e os TG. Vale ressaltar que é no farelo de aveia que encontramos os maiores teores de fibras solúveis (betaglucanas). Sugere-se o consumo de aproximadamente 3 g ao dia de beta glucanas. A ingestão recomendada mínima de fibras por dia é de 25 g, a fim de proteger contra DCV e câncer.²⁸

Uma metanálise com 485 indivíduos mostrou que a administração de probióticos reduziu em 4,9 mg/dL o LDL c, em 6,4 mg/dL o CT e em 3,95 mg/dL os TG, sem efeitos sobre o HDL-c.²¹³ Outra metanálise mostrou que a redução de CT em indivíduos tratados com probióticos foi de 7,8 mg/dL e 7,3 mg/dL para LDL-c, quando comparados com o grupo controle. Entre as cepas utilizadas que mostraram reduções significativas estão os *Lactobacillus acidophilus*, uma mistura de *L. acidophilus* e *Bifidobacterium lactis*, e *Lactobacillus plantarum*. Não houve diferenças significativas para HDL-c e TG.²⁸

-Atividade física e dislipidemias: Em relação aos lípides plasmáticos, o exercício físico aumenta os níveis de HDL-c. Seus efeitos nos níveis absolutos de LDL-c são menos evidenciados. Os efeitos do exercício físico nos níveis plasmáticos de TG são muito significativos. A redução da concentração plasmática de TG tem sido consistentemente demonstrada. Indivíduos com risco de doença cardiovascular (DCV) apresentam maiores aumentos na concentração de triglicerídeos (TG) no sangue após uma refeição rica em gordura do que indivíduos saudáveis. Estudo de metanálise com intervenções de estatina e exercício mostraram que as estatinas reduziram os níveis de TG em jejum mais do que o exercício. Embora o exercício aeróbio seja eficaz na redução dos níveis sanguíneos de TG, as estatinas parecem ser mais eficientes, principalmente no estado de jejum. Uma combinação de exercícios e estatinas pode revelar uma abordagem valiosa para o tratamento e prevenção de DCV.¹⁰ Entretanto, o exercício físico aumenta a cinética de LDL-c na circulação e prolonga o período que o LDL-c permanece na forma reduzida.²⁹

Por fim, entende-se que as terapias não farmacológicas é de suma importância visto que a dislipidemia se mostra como o principal fator de risco modificável para o desenvolvimento das doenças ateroscleróticas e o conhecimento acerca da prevalência e da sua distribuição conforme fatores relacionados, pode ser utilizado como norteador no âmbito da saúde pública,

por meio da elaboração de programas de rastreamento e estratégias de prevenção que englobem a promoção da saúde, o cuidado integral e a vigilância, além do diagnóstico e tratamento precoce dessa patologia nessa população.³⁰

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Consideramos que o manejo da dislipidemia na era atual continua sendo o estilo de vida a base de toda prevenção cardiovascular, particularmente a prevenção primordial (abordar os fatores de risco no início da vida) ou a prevenção primária (tratar os fatores de risco para prevenir doenças). Após o estilo de vida, as estatinas continuam a ser o arsenal terapêutico para combater o risco cardiovascular devido ao LDL-C elevado. Em indivíduos intolerantes as estatinas ou nos quais a monoterapia com estatina não atinge o grau desejado de redução do LDL-C, a adição de ezetimiba e/ou ácido bempedoico pode proporcionar reduções no LDL-C. A terapêutica dirigida por PCSK9 é uma opção adicional para controlar o LDL-C, particularmente após o estilo de vida e as abordagens não biológicas não terem sido suficientes para atingir os objetivos desejados do LDL-C.

Questões que permanecem no manejo clínico da dislipidemia incluem intolerância e relutância às estatinas. Assim, os agentes redutores de LDL-C não estatinas são ferramentas adicionais para o gerenciamento do risco cardiovascular. A administração parenteral de alguns dos novos agentes terapêuticos versus administração oral de alguns dos agentes de pequenas moléculas apresenta uma barreira. O desenvolvimento de inibidores oralmente ativos de PCSK9 pode fornecer uma opção futura.

Ainda assim, observou-se uma tendência às evidências focadas na compreensão molecular das dislipidemias na busca de diferentes fenótipos para desenvolver tratamentos baseados em medicina personalizada.

REFERÊNCIAS

1. Palacio-Portilla EJ, Roquer J, Amaro S, Arenillas JF, Ayo-Martín O, Castellanos M, et al. Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Dyslipidemias and stroke prevention: Recommendations of the Study Group of Cerebrovascular Diseases of the Spanish Society of Neurology. *Neurologia (Engl Ed)*. 2022 Jan-Feb;37(1):61-72. doi: 10.1016/j.nrleng.2020.07.021.
2. Ge X, Zhu T, Zeng H, Yu X, Li J, Xie S, Wan J, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Therapeutic Efficacy and Safety of Alirocumab and Evolocumab on Familial Hypercholesterolemia. *Biomed Res Int*. 2021 Oct 31; 2021:8032978. doi: 10.1155/2021/8032978.
3. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(2Supl.1):1-76.
4. Probstfield JL, Rifkind BM. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial: design, results, and implications. *Eur J Clin Pharmacol* 40 (Suppl 1), S69–S75 (1991). <https://doi.org/10.1007/BF03216294>.
5. Chen R, Lin S, Chen X. The promising novel therapies for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lab Anal*. 2022 Jul;36(7):e24552. doi: 10.1002/jcla.24552. Epub 2022 Jun 17.
4. Pérez-Beltrán YE, Rivera-Iñiguez I, Gonzalez-Becerra K, Pérez-Naitoh N, Tovar J, Sáyago-Ayerdi SG, et al. Personalized Dietary Recommendations Based on Lipid-Related Genetic Variants: A Systematic Review. *Front Nutr*. 2022 Mar 21; 9:830283. doi: 10.3389/fnut.2022.830283.
5. Igweonu-Nwakile EO, Ali S, Paul S, Yakkali S, Teresa Selvin S, Thomas S, et al. A Systematic Review on the Safety and Efficacy of PCSK9 Inhibitors in Lowering Cardiovascular Risks in Patients With Chronic Kidney Disease. *Cureus*. 2022 Sep 13;14(9):e29140. doi: 10.7759/cureus.29140.
6. Libby P, Tokgözoğlu L. Chasing LDL cholesterol to the bottom — PCSK9 in perspective. *Nat Cardiovasc Res* 1, 554– 561 (2022). <https://doi.org/10.1038/s44161-022-00085-x>.
7. Mardi P, Abdi F, Ehsani A, Seif E, Djalalinia S, Heshmati J, et al. Is non-high-density lipoprotein associated with metabolic syndrome? A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 13; 13:957136. doi: 10.3389/fendo.2022.957136.
8. Group SSSS. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandanavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344, 1383–1389 (1994).
9. Endo A, Kuroda M & Tanzawa K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett*. 72, 323–326 (1976).
10. Laufs U, Descamps OS, Catapano AL & Packard CJ. Understanding IMPROVE-IT and the cardinal role of LDL-C lowering in CVD prevention. *Eur. Heart J*. 35, 1996–2000 (2014).
11. Vinci P, Panizon E, Tosoni LM, Cerrato C, Pellicori F, Mearelli F, et al. Statin-Associated

Myopathy: Emphasis on Mechanisms and Targeted Therapy. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 28;22(21):11687. doi: 10.3390/ijms222111687.

12. Mach F, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 41, 111–188 (2020).

13. Borén J, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.* 41, 2313–2330 (2020).

14. Altmann SW, et al. Niemann-Pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 303, 1201–1204 (2004).

15. Cannon, CP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 372, 2387–2397 (2015).

16. Chhabra M, Vidyasagar K, Gudi SK, Sharma J, Sharma R, Rashid M. Efficacy and safety of saroglitazar for the management of dyslipidemia: A systematic review and meta-analysis of interventional studies. *PLoS One.* 2022 Jul 1;17(7):e0269531. doi: 10.1371/journal.pone.0269531.

17. Pinkosky SL, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat. Commun.* 7, 13457 (2016).

18. Cohen J, et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat. Genet.* 37, 161–165 (2005).

19. Seidah NG. The PCSK9 discovery, an inactive protease with varied functions in hypercholesterolemia, viral infections, and cancer. *J. Lipid Res.* 62, 100130 (2021).

20. Sabatine MS, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 376, 1713–1722 (2017).

21. Schwartz GG, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 379, 2097–2107 (2018).

22. Ridker PM, et al. Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab. *N. Engl. J. Med.* 376, 1517–1526 (2017).

23. Nicholls SJ, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV randomized clinical trial. *J. Am. Med. Assoc.* 316, 2373–2384 (2016).

24. Biessen EAL & Berkel TJC. N-acetyl galactosamine targeting: paving the way for clinical application of nucleotide medicines in cardiovascular diseases. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 41, 2855–2865 (2021).

25. Ray KK, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 376, 1430–1440 (2017).

26. Massa NM, Silva AS, de Oliveira CV, Costa MJ, Persuhn DC, Barbosa CV, et al. Supplementation with watermelon extract reduces total cholesterol and ldl cholesterol in adults with dyslipidemia under the influence of the MTHFR C677T Polymorphism. *J Am Coll Nutr.* (2016) 35:514–20. doi: 10.1080/07315724.2015.1065522.
27. Ju J, Li J, Lin Q, Xu H. Efficacy and safety of berberine for dyslipidaemias: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Phytomedicine.* 2018 Nov 15;50:25-34. doi: 10.1016/j.phymed.2018.09.212. Epub 2018 Sep 28.
28. Mohseni S, Tabatabaei-Malazy O, Shadman Z, Khashayar P, Mohajeri-Tehrani M, Larijani B. Targeting dyslipidemia with antioxidative vitamins C, D, and E; a systematic review of meta-analysis studies: Dyslipidemia and antioxidative vitamins. *J Diabetes Metab Disord.* 2021 Oct 21;20(2):2037-2047. doi: 10.1007/s40200-021-00919-8.
29. Alvarez-Jimenez L, Moreno-Cabañas A, Ramirez-Jimenez M, Morales-Palomo F, Ortega JF, Mora-Rodriguez R. Effectiveness of statins vs. exercise on reducing postprandial hypertriglyceridemia in dyslipidemic population: A systematic review and network meta-analysis. *J Sport Health Sci.* 2022 Sep;11(5):567-577. doi: 10.1016/j.jshs.2021.07.006. Epub 2021 Jul 21.
30. Sandri P, Barbosa SJF, Mafra TKA, Tribino UM, Lindemann IL. Prevalência de dislipidemia e sua relação com condições sociodemográficas, de saúde e de comportamento entre usuários da atenção primária à saúde. *Brazilian Journal of Health Review.* 2022. v. 5, n. 2, 7353-7370, mar./apr., 2022. DOI:10.34119/bjhrv5n2-295.