

FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE HIPERCOLESTEROLEMIA – UMA REVISÃO

Lara Twerdochlib Navarro – Autora Principal

laratwer@gmail.com

Adriana Lacerda Twerdochlib – Coautora

adritwer@uol.com.br

Introdução: As doenças cardiovasculares (DCVs) são as principais causas de óbito no mundo, representando 27% do total de mortes no globo. Seguindo o mesmo padrão, no Brasil as DCVs correspondem a 31% dos óbitos (Stevens et al., 2018). Um dos principais fatores de risco para o surgimento das DCVs são as dislipidemias que, aliadas a outros fatores, podem desencadear o desenvolvimento de placas ateroscleróticas (Catapano et al., 2016).

Percurso Teórico: As dislipidemias são definidas como doenças metabólicas das lipoproteínas, sendo caracterizada pelo o aumento do colesterol total, das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), dos triglicerídeos, e diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL), podendo desenvolver-se de acordo com a exposição a fatores genéticos e/ou ambientais (Oliveira, L. B. et al., 2017). De acordo com os níveis de lipoproteínas, as dislipidemias podem ser classificadas como hipolipidemias (baixos níveis plasmáticos de lipoproteínas) ou hiperlipidemias (altos níveis plasmáticos de lipoproteínas). Dentre as hiperlipidemias destaca-se a hipercolesterolemia que é o aumento sérico da lipoproteína de baixa densidade - LDL (do inglês, *Low Density of Lipoprotein*)- em valores acima de 160 mg/dL. A hipercolesterolemia é um dos principais fatores de risco desencadeante de DCVs, acidente vascular cerebral (AVC), trombozes e arritmias, associado a outros fatores como sedentarismo, tabagismo e obesidade (Faludi et al., 2017). A base no tratamento da hipercolesterolemia de forma não farmacológica é fundamentada em um estilo de vida saudável, um peso adequado e a prática de exercícios físicos. Mas, quando os valores séricos de LDL se mantem muito altos, se faz necessária a intervenção farmacológica (Nadruz Júnior, 2009). Para o tratamento farmacológico de controle dos níveis de LDL, as diretrizes clínicas atuais recomendam as estatinas como primeira opção, além destas também se destacam no tratamento a ezetimiba e os sequestradores de ácidos biliares (Faludi et al., 2017). Novas drogas vêm sendo testados, como os inibidores da proteína PCSK9 (Giugliano, 2016) e o ácido bempedóico. As estatinas são recomendadas por todas diretrizes como drogas de primeira linha no tratamento de hipercolesterolemia. Atuam inibindo a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima-A-redutase (HMG-CoA redutase) envolvida na via de síntese do colesterol e também regulando a expressão hepática do receptor de LDL no fígado (Zhao et al, 2020). As estatinas abaixam os níveis séricos de LDLc de 20 a 55%, de triglicerídeos de 7 a 28% e aumentam os de HDL de 2 a 10%. Estas reduções se refletem nas reduções observada em eventos cardiovasculares e nos acidentes vasculares cerebrais. Entretanto, apresentam como principais efeitos colaterais os níveis elevados de transaminases, mialgias e rabdomiólise (injúria e ruptura do músculo esquelético). Em linhas gerais, a eficiência e a segurança das estatinas tornaram este fármaco bastante usado e no Brasil é distribuído pelo Sistema Único de Saúde (Bonfim, 2013). Outro fármaco importante é a ezetimiba que inibe a absorção do colesterol intestinal por bloqueio seletivo da proteína NPC1L1 na borda em escova que capta micelas do lúmen intestinal para os enterócitos. Com isso,

reduz a quantidade de colesterol enviada para o fígado determinando uma diminuição do colesterol tanto em seus níveis biliar e sérico (Kosoglou et al., 2005). Associada à uma dose mais baixa de estatina, ezetimiba é indicada para redução de níveis de colesterol total e de LDL, sendo usada como monoterapia para pacientes que apresentaram efeitos adversos às estatinas. Raros efeitos colaterais têm sido apontados e estão em geral relacionados com o trânsito intestinal. A terceira classe de fármacos são os sequestradores de ácidos biliares ou resinas que são grandes polímeros aniônicos e não são absorvidos no trato intestinal. Com a redução do aporte hepático de ácidos biliares, sua formação é estimulada a partir de colesterol livre. Existem três tipos de resinas: a colestiramina, o colestipol e o colesevelam. Entretanto, no Brasil só está disponível a colestiramina. Os principais efeitos colaterais são obstipação, plenitude gástrica, náuseas e meteorismo (Faludi et al., 2017). Uma nova classe de fármacos são os inibidores de PCSK-9, enzima envolvida na degradação do receptor de LDL no hepatócito. Desta forma, medicamentos que atuem diminuindo a expressão dessa enzima aumentam o número de receptor de LDL e auxiliam a queda de níveis séricos de colesterol. Os primeiros inibidores conhecidos são alirocumabe e o evolocumabe aprovados no ano de 2015. Embora tenham se mostrado eficientes, por serem injetáveis (devido à sua natureza peptídica), dificultam a administração e ao alto custo da produção, pode levar a falhas na adesão dos pacientes (Cedraz, 2020). A quinta classe é dos inibidores da ATP-citrato liase (ACL), enzima envolvida na síntese de Acetil-CoA, que é precursor de ácidos graxos e colesterol. O ácido bempedóico é um inibidor da ACL com ação específica no fígado, e é um forte candidato a ter seu uso transformado em clínico. Vários resultados já demonstraram a diminuição dos níveis de LDL com o uso do ácido bempedóico. Entretanto, é necessário mais resultados que comprovem a sua eficácia e também a sua utilização como monoterapia ou associado com outros fármacos redutores de colesterol. (Zhao et al., 2020).

Conclusões: Devido ao grande impacto que a hipercolesterolemia exerce sobre as DCVs, é de extrema necessidade que os fármacos hipocolesterolemiantes sejam rotineiramente estudados e seus mecanismo de ação, os benefícios e efeitos colaterais sejam difundidos no meio médico. Desta forma, a revisão das classes farmacológicas hipocolesterolemiantes é de relevância para a aplicação desses conhecimentos nas práticas em saúde, promovendo melhoria na qualidade de vida da população alvo.

Palavras-chave: Hipercolesterolemia, fármacos hipocolesterolemiantes, doenças cardiovasculares.

Referências:

BONFIM, M. R.; OLIVEIRA, A. S. B.; AMARAL, S. L.; MONTEIRO, H. L. Caracterização do tratamento medicamentoso com estatinas em unidade básica de saúde. **Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**. v. 46, n.1, p.47-55, 2013.

CATAPANO, A. L.; GRAHAM, I.; BACKER, G.; WIKLUND, O.; CHAPMAN, M.J.; DREXEL, H. Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). **Eur Heart J**. v. 37, n.39, p.2999–3058, 2016.

CEDRAZ, I. S.; LAVORATO, S. N. Drugs used in the treatment of hypercholesterolemia: a historical and medicinal chemistry focused analysis. **Braz. J. Hea. Rev.**, v. 3, n. 4, p. 8983-9004, 2020.

FALUDI, A.A.; IZAR M.C.O.; SARAIVA, J.F.K.; CHACRA, A.P.M.; BIANCO, H.T.; AFIUNE NETO, A. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017, **Arq. Bras. Cardiol.** v.109, n.1, p.1-76, 2017.

GIUGLIANO R. P.; SABATINE, M. S. Are PCSK9 Inhibitors the Next Breakthrough in the Cardiovascular Field? **J. Am. Coll Cardiol.** V.6, n. 24, p. 2638-2651, 2016.

KOSOGLU, T.; STATKEVICH, P.; JOHNSON-LEVONAS, A. O.; PAOLINI, J.F.; BERGMAN, A. J.; ALTON, K. B. Ezetimibe: A review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. **Clin. Pharmacokinet.**, v. 44, n.5, p.467-494, 2005.

MUNIZ, L. C.; SCHNEIDER, B.C.; SILVA, I.C. M.; MATIJASEVICH, A.; SANTOS, I. S. Fatores de risco comportamentais acumulados para doenças cardiovasculares no sul do Brasil. **Ver. Saúde Pública.** v.46, n.3, p. 534-42, 2016.

Nadruz Junior, W. Diagnóstico e tratamento dos fatores de risco. **ComCiência**, Campinas, n. 109, p. 1-3, 2009.

OLIVEIRA, L. B.; CARVALHO, I. B; ESCÓRCIO-DOURADO, C. S. M.; DOURADO, J. C. L.; NASCIMENTO, M. O. Prevalência de dislipidemias e fatores de riscos associados. **J. Health Biol. Sci.**, v. 5, n.4, p. 320-325, 2017.

STEVENS, B.; PEZZULLO, L.; VERDIAN, L.; TOMLINSON, T.; GEORGE, A.; BACAL, F. Os Custos das Doenças Cardíacas no Brasil. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 111, n.1, p. 29-36, 2018.

ZHAO, X. Efficacy and safety of bempedoic acid alone or combining with other lipid lowering therapies in hypercholesterolemic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Pharmacology and Toxicology**, v. 21, n.86, p.1-10, 2020.