Inovações terapêuticas para o tratamento farmacológico das dislipidemias: uma revisão

RESUMO

Introdução: Nos últimos anos, os avanços nos estudos para o tratamento de doenças cardiovasculares foram fundamentais para o desenvolvimento de fármacos mais eficientes e seguros, capazes de garantir qualidade de vida e sobrevida para os pacientes. Todavia, antigos problemas persistem, como a baixa adesão, os efeitos colaterais e a baixa efetividade do tratamento em alguns pacientes. **Objetivo:** Esse estudo tem como objetivo fazer uma revisão das últimas publicações sobre as dislipidemias e os novos tratamentos. **Materiais e método:** Para o desenvolvimento do trabalho, foi realizada uma busca de trabalhos publicados nas bases de dados do PubMed, utilizando os descritores "dyslipidemia" e "treatment", combinadas por meio do operador booleano AND, de acordo com as diretrizes preconizadas do PRISMA, entre 2021 e 2022. Foram incluídos estudos originais, na língua inglesa, excluindo-se patentes, citações, livros e comentários. Após extensivas análises, seis trabalhos foram incluídos. **Resultados:** De acordo com a literatura especializada, observa-se a ampliação do campo de possibilidades terapêuticas, com avanço farmacológico agregado ao uso das nanopartículas para fármacos já conhecidos ou formas farmacêuticas com controle da liberação do fármaco, que melhoram aspectos farmacocinéticos e impactam positivamente na redução de efeitos adversos e melhora da adesão dos pacientes. Dentre os fármacos que atuam na diminuição da lipoproteína de baixa densidade, o inclisiram, bococizumab, evolocumab e alirocumab são exemplos. A volanersona é um dos novos fármacos de escolha para redução de triglicerídeos, enquanto que para aumento do HDL-colesterol, estudos falharam em demonstrar os benefícios dessa intervenção no risco cardiovascular. Fitoterápicos também se mostram alternativas viáveis, cientificamente verificados, sendo o Pomalive um dos exemplos. Quanto às polipílulas, a associação entre estatina e ezetimiba é muito utilizada, com um grande número de evidências apontando para a possibilidade concreta de associação dos medicamentos. **Conclusão:** Os novos fármacos, as polipílulas, e a utilização de nanopartículas e fitoterápicos são as grandes tendências na pesquisa do tratamento das dislipidemias. As alternativas apontadas mostram resultados satisfatórios e merecem atenção de médicos e demais profissionais que buscam mais opções aos seus pacientes.

Palavras-chaves: Dislipidemia; inovação; hipercolesterolemia; nanopartículas; polipílulas.

1 INTRODUÇÃO

DOI: 10.51161/inofarm/16786

A dislipidemia é estabelecida quando há um desarranjo no metabolismo das lipoproteínas, ocasionando o aumento dos níveis sanguíneos do colesterol total, dos triglicerídeos (TG), da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e a queda dos níveis da lipoproteína de alta densidade (HDL) (SOUZA *et al,* 2019; FALUDI et al, 2017). O alto nível de concentração de lipídios na corrente sanguínea pode propiciar o acúmulo de placas de ateroma no interior dos vasos sanguíneos, podendo impedir o trânsito de sangue e, consequentemente, causar a ruptura desses vasos (FONTES-CARVALHO et al, 2019). O principal grupo de fármacos no tratamento das dislipidemias são as estatinas. A Ezetimiba é usada, principalmente, em associação à estatina quando se quer aumento de efeito (PARHAN et al, 2022;).

Nos últimos anos, os avanços nos estudos para o tratamento de DCV foram fundamentais para a para o desenvolvimento de fármacos mais eficientes e seguros, capazes de garantir qualidade de vida e sobrevida para os pacientes. Assim, este estudo tem como objetivo fazer uma revisão das últimas publicações sobre as dislipidemias e os seus novos tratamentos.

2. METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste trabalho, foi realizada uma busca criteriosa de artigos científicos originais publicados nas bases de dados do PubMed, utilizando os descritores dyslipidemia e treatment, combinadas por meio do operador booleano AND, de acordo com as diretrizes preconizadas do PRISMA.

Como critérios de inclusão foram considerados os estudos em formato de artigo original, que apresentaram os descritores no título ou no resumo e escritos na língua inglesa. Foram excluídos os artigos escritos em outras línguas, que não o inglês, além daqueles cujo título ou resumo/abstract não se adequou ao tema proposto. Excluíram-se também comentários e livros. O levantamento de dados bibliográficos entre 2021 e 2022 resultou no total de 13 artigos científicos. Após extensivas análises, apenas 6 trabalhos preencheram todos os critérios de seleção e foram incluídos neste estudo.

3. RESULTADOS

Após a utilização dos critérios de inclusão e exclusão verificou-se que o PubMed apresenta 6 trabalhos que abordam o tema nas palavras-chave descritas e que preenchiam os requisitos da seleção. A seguir, são discutidos os principais achados dessa busca na literatura.

3.1 Nanotecnologia e abordagem terapêutica das dislipidemias

DOI: 10.51161/inofarm/16786

A Nanotecnologia se refere a materiais entre 0,1 a 100 nm, que são feitos de metais, carbono, e materiais orgânicos diversos com características como estabilidade, força mecânica, sustentabilidade ambiental, bom custo benefício, e atividade biológica. Esse conjunto de técnicas, aplicado à indústria farmacêutica, permite a redução de efeitos adversos com o desenvolvimento de nanopartículas poliméricas, nanopartículas inorgânicas, lipossomos, nanoemulsões e nanotubos de carbono. Essas estruturas permitem liberação controlada de fármacos, maior seletividade das moléculas alvo, proteção do extrato natural ativo do metabolismo, e melhor resposta farmacológica. Quanto à produção, o uso dos nanomateriais pode agregar valor aos fármacos já conhecidos, mas que têm uso restrito por causa dos efeitos adversos e consequente baixa adesão dos pacientes (TRANDAFFIR et al, 2022).

O conjunto de drogas para tratamento da obesidade inclui fármacos como orlistat, sibutramina, liraglutida, semaglutida, entre outros. Uma parte dessas drogas possui baixa eficácia e possui efeitos colaterais que dificultam o tratamento. Para superar essas limitações, nanopartículas baseadas em ouro, fosfatidilcolina, colesterol, além de outras, foram formuladas para aprimorar os efeitos terapêuticos dessas drogas (COUTINHO, 2018).

O Orlistat, por exemplo, em estudo *in vivo*, mostrou que ligado a uma nano-emulsão a base de Capryl pgmc (nanopartícula, sulfactante não-hidrossolúvel), aumentou a sua dissolução e a inibição de enzimas pancreáticas. Apesar dessas alternativas apresentadas em estudos em animais, ainda não há registros na base de dados de estudos clínicos para o tratamento da obesidade com nanomateriais, e ainda nenhum aprovado para tratamento da obesidade (TRANDAFFIR et al, 2022).

Os estudos apontam, também, para o uso dos nanomateriais associados a fitoterápicos como tendência no tratamento da dislipidemia. Entre os compostos isolados naturais que mostram propriedades satisfatórias no tratamento da obesidade estão a carnitina, a berberina, o gingerol e o celastrol. O uso de nanopartículas aprimorando as propriedades dos fitoterápicos possui as vantagens de reduzir os efeitos colaterais; proteção do extrato químico natural; aumento da estabilidade do fármaco; e promoção do controle na liberação (TRANDAFFIR et al, 2022).

Para avançar efetivamente no uso dessas drogas, estudos clínicos devem ser realizados, esclarecendo os seus efeitos em humanos.

3.2 Avanços terapêuticos no tratamento das dislipidemias

Assim como a pesquisa em nanomateriais, há crescimento no ramo da farmacologia das dislipidemias por conta dos novos fármacos em desenvolvimento. Esses fármacos emergentes

DOI: 10.51161/inofarm/16786

podem se dividir entre os que atuam no LDL-colesterol, TG, lipoproteína A e na lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) (FONTES-CARVALHO et al, 2019).

Entre as possibilidades de controle do LDL-c está o equilíbrio entre o LDL hepático e o LDL livre. A quantidade de receptores para LDL (LDL-r), expresso na superfície dos hepatócitos está subordinada à atividade da Proproteina A convertase subtilisin/kexin tipo 9 (PCSK9), que quando é inibida, há aumento da população desse LDL-r e, por consequência, menos LDL-c circulante (KIM et al, 2022; PARHAN, 2022). Entre os fármacos que agem nesse mecanismo, encontra-se o anticorpo monoclonal Evolocumab, que conseguiu uma redução de até 60% do LDL.

Estudos recentes apontam que altos níveis de TG e lipoproteínas ricas em triglicerídeos (TGRL) - como exemplos os quilomícrons, VLDL e remanescentes - conferem um risco substancial na redução do LDL (MACH et al, 2020). Entre os fármacos para redução dos níveis de TG, está a volanersonena, que é indicada como adjuvante da dieta em pacientes adultos com síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) geneticamente confirmada e com risco elevado de pancreatite.

Outro grupo de substâncias é o que reduz a quantidade de Lipoproteína A. A Lipoproteína A é fator de risco para doença aterosclerótica por mecanismos parecidos aos de LDL-colesterol. O Olpasiran é um novo RNA de interferência que reduz a síntese de lipoproteína A no fígado, e em estudos conseguiu reduzir seus níveis em até 71% (PARHAN, 2022). Quanto aos fármacos para agir no HDL-colesterol, estudos falharam em mostrar a correlação entre o nível de HDL-colesterol plasmático e diminuição do risco cardiovascular (PARHAN, 2022).

Deve-se ainda destacar o surgimento do Pomalive, um concentrado de hidroxitisorol e punicalagina, que são polifenóis, de origem vegetal, com propriedades de controle na função endotelial. Esse suplemento é divulgado como possível tratamento da dislipidemia. Foi observada significativa redução no perfil lipídico, com redução no valor de LDL, que reduziu de 179 para 162, o que não foi visto nos participantes fazendo uso de placebo (FERNANDEZ, 2022). Houve um aumento de 44 mg/dl para 48 mg/dl em HDL-colesterol e redução do TG em pessoas com hipertrigliceridemia. Nenhum efeito adverso foi relatado pelos participantes. Tais achados também corroboram com a ideia de que os avanços nos tratamentos para as dislipidemias passam pela pesquisa em fitoterápicos (FERNANDEZ, 2022).

3.3 Uso de combinação em dose fixa

As combinações em doses fixas são os medicamentos que contêm dois ou mais fármacos em formulação única. Tais medicamentos são uma forma de tratamento que facilita

DOI: 10.51161/inofarm/16786

a adesão do paciente. Este é o conceito da "polipílula", muito conhecido no tratamento da hipertensão e nos anticoncepcionais, que pode ser uma alternativa para a melhora na posologia e interações sinérgicas de medicações que geralmente devem ser combinadas, como é o caso de medicações para a pressão arterial (WANNMACHER, 2017).

Entende-se que para um tratamento para dislipidemia ser efetivo, três elementos são necessários: intervenção precoce, exposição de longo prazo aos fármacos e dose adequada. Portanto, a adesão precoce do paciente ao tratamento é fundamental para o sucesso. A Sociedade Europeia de Cardiologia recomenda o uso de estatinas até a dose máxima, e quando o paciente demandar aumento da dose, o médico pode introduzir a ezetimiba. Todavia, pesquisas recentes apontam que introduzir a ezetimiba antes de atingida a dose máxima de estatina produz melhores resultados, também por conta dos menores efeitos adversos. O abandono do tratamento por conta das estatinas é um fator relevante a ser avaliado, sendo as mialgias e miosites o principal efeito colateral que leva os pacientes a se esquivarem da medicação (SOUSA SILVA et al, 2020). Essas novas discussões reforçam a ideia de que a combinação fixa de estatina com ezetimiba pode ser muito benéfica na terapêutica, tanto pela redução do nível de colesterol, quanto pela maior adesão dos pacientes (SCHIELE et al, 2022).

Os autores, portanto, reforçam o alto número de evidências para a implementação de combinações de doses fixas para o tratamento das dislipidemias que não têm resultado frente às estatinas (CESENA et al, 2020). Tal questão necessita de mais estudos para delinear a combinação das doses dos dois fármacos com exatidão. Essa combinação fixa de medicamentos tem, assim, plenas condições de discussões em futuras diretrizes e fundamentar efetivamente a terapêutica.

4 CONCLUSÃO

Pode-se dizer que o uso das nanopartículas pode agregar valor aos fármacos já conhecidos, diminuindo os efeitos adversos e a baixa adesão dos pacientes. Quando é possível associar as nanopartículas aos fitoterápicos, os resultados podem ser melhores ainda. A promoção no controle da liberação do fármaco, aumento da estabilidade e proteção do extrato químico são algumas das vantagens no uso.

Há ainda o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento das dislipidemias, o que amplia o campo de possibilidades. Entre os que atuam no LDL, o inclisiram, bococizumab, evolocumab e alirocumab são exemplos. Recentemente, começou a ser recomendado mais fortemente o uso de fármacos para diminuição do TG, visto ser uma variável no controle do

DOI: 10.51161/inofarm/16786

LDL. Quanto à intervenção no HDL, estudos falharam em demonstrar os benefícios dessa prática na redução do risco cardiovascular.

O terceiro avanço terapêutico apontado por esta revisão são as polipílulas. Na dislipidemia, os últimos estudos apontam que é uma alternativa viável para aumentar a adesão do paciente ao tratamento, visto a menor exposição aos efeitos colaterais. A associação entre estatina e ezetimiba se mostra viável, com grande número de evidências apontando para a possibilidade concreta de associação dos medicamentos em polipílula. Mais estudos devem ser realizados para confirmar as doses específicas de cada fármaco na associação.

Com isso, pode-se concluir que os novos fármacos, as polipílulas e a utilização de nanopartículas e fitoterápicos são as grandes tendências na pesquisa de inovação no tratamento das dislipidemias. As alternativas apontadas mostram resultados satisfatórios e merecem atenção de cardiologistas e demais profissionais que buscam mais opções aos seus pacientes.

REFERÊNCIAS

FALUDI, AA *et al*. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 109, n. 1, 2017. Disponível em: . Acesso em: 1 dez. 2020.

FONTES-CARVALHO, Ricardo; Marques Silva, Pedro; Rodrigues, Elisabete et al.; Guia prático para a utilização dos inibilidores da PCSK0 em Portugal. **Revista Portuguesa de cardiologia**. 2019; 38: 391-405.

PARHAM, Johnathon Seth; Goldberg, Anne Carol. Review of recent clinical trials and their impact on the treatment of hypercholesterolemia. Elsevier. **Progress in cardiovascular diseases.** 2022. 90-96.

TRANDAFIR LM, Dodi G, Frasinariu O, Luca AC, Butnariu LI, Tarca E, Moisa SM. Tackling Dyslipidemia in Obesity from a Nanotechnology perspective. **Nutrients.** 2022, 14.

COUTINHO, Joana Alves. Nanopartículas na entrega segura e eficaz de fármacos ao cérebro por via nasal. **Universidade da beira interior**. 2018.

KIM, Kyuho; Ginsberg, Henry N.; Choi, Sung Hee. New, novel lipid-Lowering Agents for reducing cardiovascular risk: beyond statins. **Diabetes and metabolism journal.** 2022, 46, 517-532.

MACH, François. Guidelines for the management of dyslipidaemias:lipid modification to reducecardiovascular risk. **European Heart Journal**, [*s. l.*], p. 111-188, 2020.

FERNANDEZ, Rebeca Quiroz; Bricia, Plaza Lopez; Laura, M. Bermejo et. al. Oral Supplement containing hydrozytyrosol and punicalagin improves dyslipidemia in an adult

population without co-adjuvant treatment: a randomized, double-blind, controlled and crossover trial. **Nutrients** 2022, 14, 1879.

WANNMACHER, Lenita; Hoefler, Rogério. Combinações em doses fixas: comentários farmacológicos, clínicos e comerciais. **Uso racional de medicamentos.** 2017. 4

SOUSA SILVA, Karla Sunally Pereira; Andrade Junior, Francisco Patricio de Andrade; Pereira de Souza, Julia Beatriz. Principais Fármacos utilizados no tratamento de dislipidemias: uma atualização. **Educação, ciência e saúde**. v 7, n 1, 2020.

SCHIELE, François; Isla, Leopolde Perez; Arca, Marcello. Is it time for single-pill combination in dyslipidemia. **American Journal of cardiovascular drugs.** 2022

MOON, Joon Ho; Kim, Kyuho; Choi, Sung Hee. Lipoprotein Lipase: Is it a magic target for the treatment of hypertriglyceridemia. **Endocrinology and metabolism**. 2022, 37, 575-586.

CESENA, Fernado H.Y. *et al*. Risco Cardiovascular e Elegibilidade Para Estatina na Prevenção Primária: Comparação Entre a Diretriz Brasileira e a Diretriz da AHA/ACC. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, São Paulo, 2020. Disponível em: . Acesso em: 3 dez. 2020.

DOI: 10.51161/inofarm/16786