

Programa de Educação Continuada

DIFERENÇAS ENTRE HIPOLIPEMIANTES: MECANISMOS DE AÇÃO, EFETIVIDADE E SEGURANÇA

Realização:



DEPARTAMENTO DE
ATEROSCLEROSE
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Apoio:

AMGEN[®]

Cardiovascular



Um dos objetivos do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia é contribuir na atualização científica em relação aos casos práticos que os médicos vivenciam diariamente, desenvolvendo materiais e serviços.

Neste sentido o Programa de Educação Continuada **Lípide News**, convida para assistir a vídeo aula do Prof. Dr. **Francisco Antonio Helfenstein Fonseca** sobre ***Diferenças entre hipolipemiantes: Mecanismos de ação, efetividade e segurança***, tema deste fascículo, que está disponível na página do Lípide News no site do Departamento de Aterosclerose da SBC no link abaixo.



Acesse pelo Qrcode ou pelo *link*:

<http://departamentos.cardiol.br/sbc-da/2015/publicacoes/lipide-news.asp>

Diretoria

Diretoria do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente – **Dr. André Arpad Faludi**

Vice-presidente - **Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar**

Diretor Científico – **Dr. José Francisco Kerr Saraiva**

Diretor Financeiro - **Dr. Henrique Tria Bianco**

Diretora Administrativa - **Dra. Ana Paula Marte Chacra**

DIFERENÇAS ENTRE HIPOLIPEMIANTES: MECANISMOS DE AÇÃO, EFETIVIDADE E SEGURANÇA



**Prof. Dr. Francisco Antonio
Helfenstein Fonseca**
CRM-SP 28.613

Livre-Docente da Disciplina de Cardiologia.
Coordenador do Setor de Lípidos,
Aterosclerose e Biologia Vascular,
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP.

INTRODUÇÃO

A aterosclerose é uma doença insidiosa, com início descrito desde o nascimento, profundamente influenciada em sua gravidade e precocidade pela presença de fatores de risco como hipertensão arterial, tabagismo, diabetes e, principalmente, pela hipercolesterolemia, bem como por uma diversidade de fatores genéticos lipídicos e não lipídicos^{1,2}. Além disso, outras comorbidades, incluindo aquelas relacionadas com maior atividade inflamatória, distúrbios endócrinos ou renais, podem agravar a doença ou precipitar suas complicações³⁻⁵.

Nas três últimas décadas, surgiram possibilidades mais efetivas de controle da aterosclerose, devido a uma melhor abordagem terapêutica dos fatores de risco clássicos, particularmente pelo surgimento de tratamentos muito eficazes para a redução do colesterol⁶⁻⁸. De fato, a marcante redução de mortalidade cardiovascular, sobretudo coronariana, observada nas últimas décadas foi associada principalmente à redução do colesterol e à diminuição dos níveis de pressão arterial⁹. Porém, após a exitosa experiência do uso de estatinas mais efetivas de forma isolada ou combinadas com ezetimiba¹⁰, surge uma nova perspectiva para um controle altamente efetivo do colesterol, com o alcance de níveis muito baixos de LDL-colesterol (LDL-c), os inibidores da PCSK9 (pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9)^{11,12}, que inauguram uma nova era no controle da doença cardiovascular.

COMO OS HIPOLIPEMIANTE REDUZEM O COLESTEROL?

Estatinas

As estatinas possuem em sua estrutura molecular uma região de alta similaridade com a hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA), um substrato para a enzima HMG-CoA redutase. Assim, a enzima se liga às estatinas, diminuindo sua disponibilidade para atuar sobre seu substrato natural (HMG-CoA), desta forma reduzindo a produção endógena de colesterol. As figuras 1 e 2 mostram como as estatinas inibem a síntese de colesterol¹³. Quanto maior a afinidade da estatina com a enzima, maior será sua efetividade na redução do colesterol.

Ao inibir a síntese endógena de colesterol, as estatinas determinam maior expressão de receptores de LDL, propiciando redução adicional nos níveis de LDL-c. Em resumo, por diminuição da síntese hepática de colesterol e maior captação de colesterol via receptores de LDL, ocorre a diminuição dos níveis de LDL-c e outros efeitos favoráveis sobre os lipídios, como a diminuição de triglicérides e o aumento de HDL-colesterol (HDL-c). Estes últimos efeitos parecem decorrer de uma menor síntese de VLDL e da ação PPAR-alfa, favorecendo a melhora no metabolismo de lipoproteínas ricas em triglicérides e no transporte reverso de colesterol¹³. Entretanto, o uso de estatinas também favorece uma maior síntese

e expressão da PCSK9, a principal proteína envolvida no catabolismo dos receptores de LDL, uma possível explicação para a menor efetividade relativa das estatinas com doses mais elevadas em relação à dose inicial¹⁴.

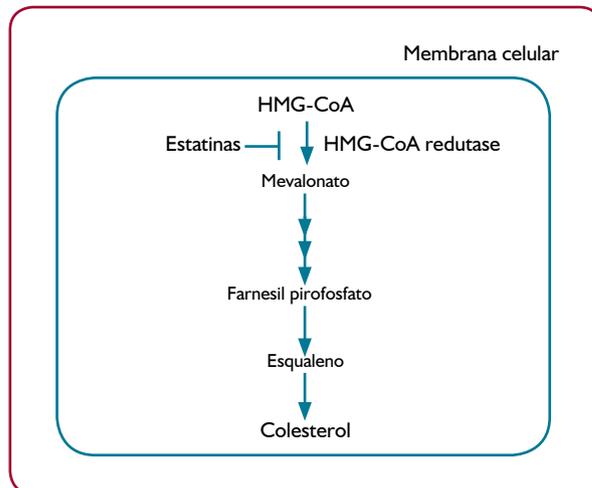


Figura 2. Mecanismo de ação das estatinas. Ao competir com a enzima HMG-CoA redutase, a interação com a estatina diminui a disponibilidade da enzima de atuar sobre seu substrato natural, reduzindo a formação de mevalonato e, subsequentemente, a síntese de colesterol. Note-se que existem muitas passagens até a formação de colesterol. A menor expressão de farnesil pirofosfato diminui a translocação de algumas proteínas relacionadas à inflamação e trombose, explicando alguns efeitos pleiotrópicos das estatinas. Adaptado de referência 13.

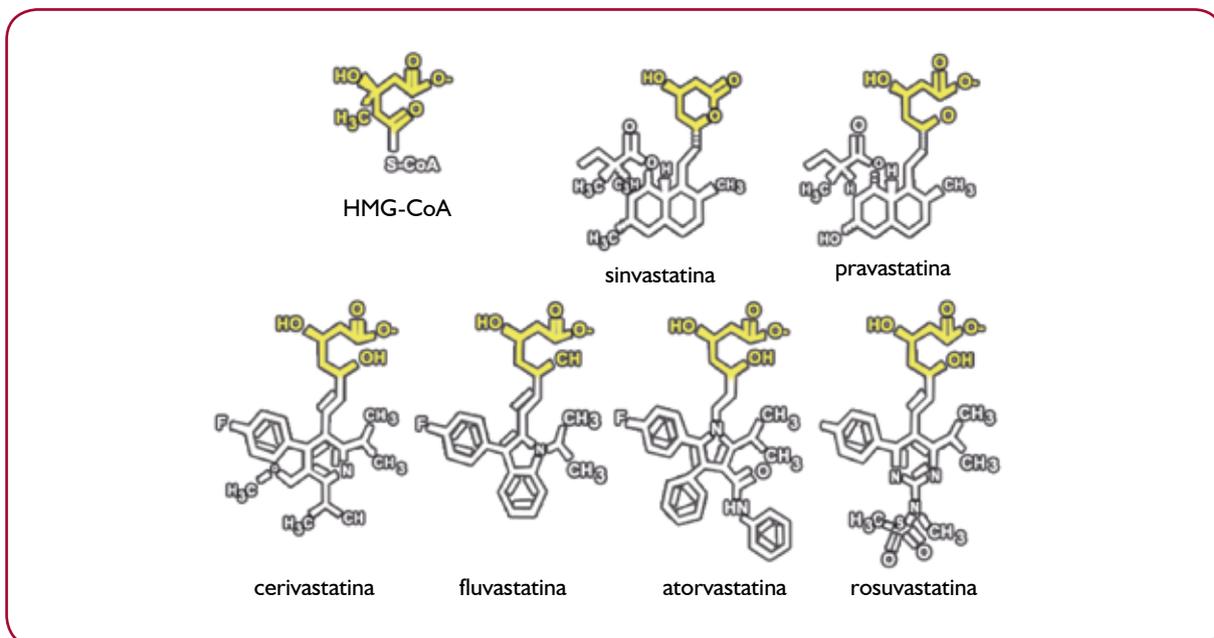


Figura 1. Estrutura química das estatinas. As estatinas possuem em sua estrutura uma região de grande similaridade com a hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA). A HMG-CoA é o substrato natural da enzima HMG-CoA redutase. Algumas estatinas como a sinvastatina ou a lovastatina possuem um anel aromático fechado e servem de substrato da enzima somente após sua metabolização pelo sistema microsossomal P450 e formação de metabólitos ativos (após abertura do anel lactônico). Além disso, algumas estatinas de mais nova geração, como atorvastatina, rosuvastatina, e mesmo a pitavastatina, possuem inovações em sua estrutura molecular que conferem maior afinidade com a enzima HMG-CoA redutase, principalmente pela maior interação via pontes de hidrogênio. Adaptado de referência 35.

Com relação à segurança, as estatinas possuem efeitos musculares adversos que limitam seu uso, principalmente nas doses mais elevadas, em até 29% da população, embora miosite grave seja mais raramente descrita^{15,16}.

Ezetimiba

O transportador de esteróis da luz intestinal Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1) parece essencial na regulação da absorção do colesterol^{17,18}. A ezetimiba atua reduzindo a captação de esteróis intestinais (colesterol e fitosteróis) por meio do bloqueio do transportador NPC1L1¹⁹. Ao bloquear a absorção de colesterol proveniente da dieta ou da bile em aproximadamente 54%, a ezetimiba reduz cerca de 18% os níveis de LDL-c e atua sinergicamente com as estatinas, propiciando reduções adicionais de até 25%²⁰. A Figura 3 mostra o mecanismo de ação da ezetimiba. Além de reduzir a absorção do colesterol, o uso da ezetimiba também propicia menor absorção de esteróis vegetais, tendo indicação formal no tratamento da fitosterolemia decorrente de defeito nos transportadores responsáveis pela extrusão de esteróis vegetais²¹.

Inibidores da PCSK9

A PCSK9 é uma pró-proteína inicialmente descrita em 2003 como uma variante genética com ganho de função (e, conseqüentemente, maior catabolismo de receptor de LDL), associada à hipercolesterolemia autossômica dominante (hipercolesterolemia familiar)²².

Logo a seguir, estudos experimentais revelaram seus mecanismos de ação, descrevendo o papel crucial da PCSK9 no catabolismo do receptor da LDL²³. O reconhecimento da relevância desta proteína para o metabolismo do colesterol levou ao interesse por estudos de variantes genéticas com perda de função da proteína em humanos. Em 2006, essas variantes com perda de função revelaram notável redução de desfechos coronarianos na população do estudo ARIC²⁴. A partir da divulgação destes dados, cresceu notavelmente o interesse de se desenvolver uma terapia de inibição da PCSK9 por meio da construção de um anticorpo monoclonal. Num período muito curto, o esforço de pesquisa foi consolidado por resultados muito promissores no desenvolvimento destes biológicos e pela melhor compreensão dos mecanismos de ação da PCSK9. Ficou clara a atividade da enzima, ativada apenas após sua liberação na corrente circulatória (autoativação), seguida pela interação em um domínio do receptor de LDL junto à membrana celular e posterior catabolismo do mesmo, conjuntamente com a LDL²⁵. Após estudos experimentais, os anticorpos monoclonais anti PCSK9 foram testados em humanos e, em poucos anos, um vasto programa de estudos destinados a avaliar eficácia e segurança dos anticorpos foi desenvolvido. Estudo de impacto realizado por meio do ultrassom intravascular foi concluído com o evolocumabe (estudo GLAGOV)²⁶, revelando que a exposição ao fármaco se associava à significativa redução da aterosclerose coronariana, mesmo em pacientes

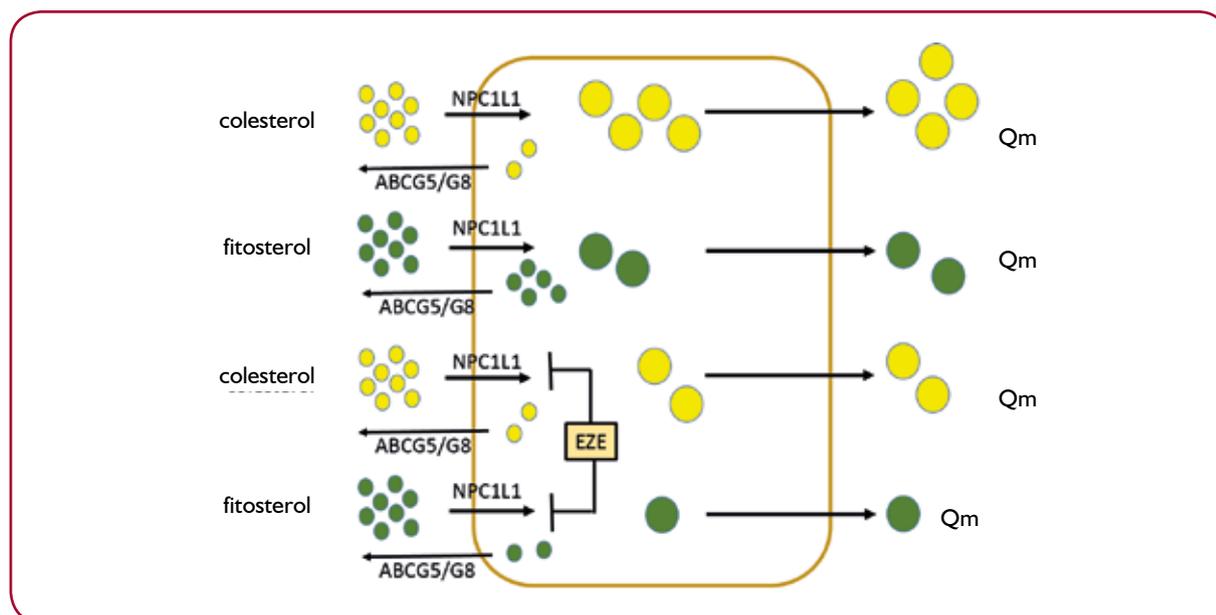


Figura 3. Mecanismo de ação da ezetimiba. Ao bloquear o transportador de esteróis Niemann Pick C1 Like 1 (NPC1L1), a ezetimiba reduz em mais de 54% em média a absorção de colesterol proveniente da alimentação ou da bile. Parte do colesterol absorvido é esterificado para formar quilomírons, que são liberados na corrente linfática. Os fitosteróis são menos absorvidos e também mais excretados pelos transportadores ABCG5/G8 de volta à luz intestinal, mas, em pequena proporção, podem também fazer parte da constituição do quilomíron depois de sofrer esterificação. Qm – quilomíron; ABCG5/G8 – transportador ATP binding cassette G5 e G8; Eze – ezetimiba. Adaptado de referência 20.

tratados com estatinas²⁶. Logo a seguir, em 2017, grande estudo de desfechos cardiovasculares, incluindo pacientes de alto risco cardiovascular demonstrou, por meio da maior evidência clínica, em ensaio clínico randomizado e controlado, que a exposição ao evolocumabe reduzia significativamente os desfechos cardiovasculares principais no topo do tratamento atualmente preconizado, que inclui o uso de estatinas de alta efetividade em doses máximas toleradas pela ampla maioria dos pacientes²⁷. A alta efetividade (redução de 59%) nos níveis de LDL-c, permitindo o alcance de valor médio de 30 mg/dL ao longo do estudo, sem nenhuma evidência de formação de anticorpos neutralizantes que levassem à diminuição do seu efeito hipolipemiante, confirmou os dados dos estudos anteriores para o medicamento²⁷.

ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI-PCSK9

Foi necessário mais de um século de pesquisas para que a produção de anticorpos monoclonais em escala industrial pudesse ser estabelecida. Desde o uso de soro para o tratamento de difteria ou tétano no final do século XIX, a concepção de proteínas com cadeias laterais que determinassem especificidade em suas ações, o conhecimento da estrutura de uma imunoglobulina, a obtenção de anticorpos derivados de linhagem única de linfócitos, o desenvolvimento de ferramentas de biologia molecular, o hibridoma, o silenciamento gênico e a inserção celular de gene humano foram passos fundamentais até a plena produção em cultura celular de anticorpos monoclonais altamente específicos^{28,29}.

Tipos de anticorpos e imunogenicidade

A Figura 4 mostra a evolução no desenvolvimento dos anticorpos monoclonais, desde o anticorpo totalmente murino até o totalmente humano²⁸. A administração de anticorpo com material genético murino determina a formação de anticorpos neutralizantes para o anticorpo administrado, reduzindo sua efetividade^{28,29}. Exemplo recente em relação aos anticorpos monoclonais anti-PCSK9 foi mostrado em 2017 com os resultados do estudo SPIRE com o biológico bococizumabe³⁰. No estudo, o anticorpo monoclonal que continha apenas 3% de sequências murinas acabou perdendo sua efetividade ao longo do primeiro ano de exposição ao tratamento, e o programa de desenvolvimento deste inibidor da PCSK9 foi interrompido³⁰. De forma diferente, o anticorpo monoclonal anti PCSK9 evolocumabe, totalmente humano, não mostrou nenhuma perda de efetividade ao longo do estudo FOURIER²⁷, bem como nos demais estudos de exposição a inibidores da PCSK9 totalmente humanos por longo prazo¹¹. A construção do anticorpo a partir de um subtipo de imunoglobulina G também parece relevante, sendo o subtipo IgG2, do qual o evolocumabe foi construído, aquele relacionado com o menor potencial para reações imunes, o que foi confirmado em dois recentes estudos mostrando a segurança e ausência de anticorpos neutralizantes^{30,31}. Além disso, os inibidores da PCSK9 atuam exclusivamente no plasma, não tendo atuação intracelular³¹. Adiciona-se também a vantagem de sua eliminação por células do sistema reticuloendotelial, que não dependem de biotransformação microsossomal hepática

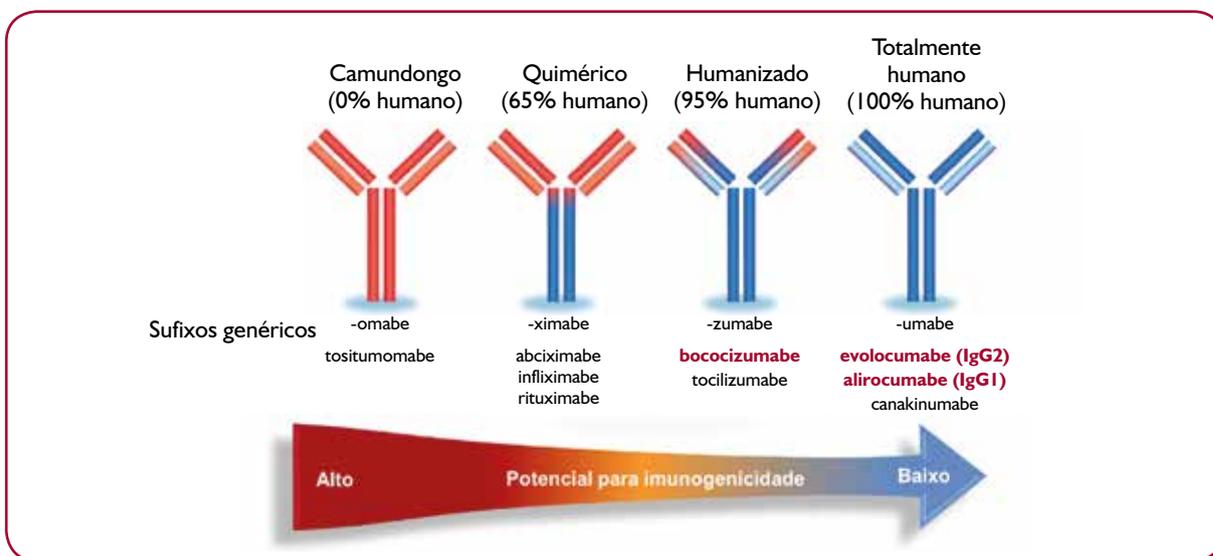


Figura 4. A evolução dos anticorpos monoclonais. Com a produção de anticorpos monoclonais totalmente humanos, um menor potencial imunogênico foi evidenciado, permitindo a utilização em longo prazo sem perda de efetividade. A construção do monoclonal a partir de certos subtipos de imunoglobulinas G, como a IgG 2, parece adicionar vantagem por reduzir ainda mais o potencial de reações imunes indesejáveis locais ou sistêmicas. Adaptado de referência 36.

(reduzindo o potencial de interações farmacocinéticas), integridade hepática, ou função renal^{33,34}. Os inibidores da PCSK9 possuem meia vida longa, permitindo sua administração em intervalos muito maiores do que os medicamentos convencionais (pequenas moléculas)^{33,34}.

CONCLUSÃO

A relação do colesterol com a aterosclerose foi sendo consolidada a partir de estudos experimentais, genéticos, nutricionais e clínicos³. Nas últimas três décadas, ficou evidente que, quanto mais baixo o LDL-c, menor é a ocorrência dos desfechos cardiovasculares principais ou sua recorrência². Isto havia sido demonstrado de maneira muito robusta com as estatinas, mas a redução adicional do colesterol pela ezetimiba combinada com estatina, associada à diminuição de desfechos cardiovasculares, sugeriu que, mesmo com mecanismos de ação diferentes, as reduções adicionais de colesterol são benéficas¹⁰. Os estudos GLAGOV e FOURIER confirmaram a teoria do colesterol “quanto mais baixo, melhor”, adicionando novas informações como benefícios

e segurança, mesmo com a exposição a níveis muito mais baixos de colesterol, que ainda não haviam sido testados em ensaios clínicos e por mecanismo distinto das estatinas e ezetimiba^{26,27}. Ademais, aspectos de segurança como os revelados no estudo EBBINGHAUS³⁵ mostraram que pacientes expostos a valores de LDL-c muito baixos não tiveram nenhum sinal de comprometimento cognitivo, o que já era esperado pela produção endógena de colesterol pelo cérebro e pelo fato de os anticorpos monoclonais anti-PCSK9 serem estruturas moleculares muito grandes, improváveis de atravessar a barreira hematoencefálica³⁵.

Assim, uma nova perspectiva de controle da aterosclerose e de suas complicações fica evidenciada e permite que pacientes de alto risco cardiovascular ou portadores de hipercolesterolemia primária que não atinjam as metas sugeridas por diretrizes, incluindo intolerantes às estatinas, tenham acesso a um tratamento efetivo e muito mais abrangente, com os anticorpos monoclonais totalmente humanos anti-PCSK9, que atuam sinergicamente às reduções de colesterol obtidas com estatinas, ezetimiba ou outros hipolipemiantes associados^{31,32}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Strong JP, Malcom GT, Newman WP 3rd, Oalmann MC. Early lesions of atherosclerosis in childhood and youth: natural history and risk factors. *J Am Coll Nutr.* 1992;11 Suppl 51S-54S.
2. Tracy RE, Newman WP, Wattigney WA, Berenson GS. Risk factors and atherosclerosis in youth autopsy findings of the Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci.* 1995;310 Suppl 1:537-41.
3. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-126.
4. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195-2207.
5. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000; 342(12):836-843.
6. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994 Nov 19;344(8934):1383-1389.
7. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR® Trial). *Am J Cardiol.* 2003;92(2):152-160.
8. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol.* 2007;99(5):673-680.
9. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med.* 2007; 356(23):2388-2398.
10. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015; 372(25):2387-2397.
11. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumabe in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372(16):1500-1509.
12. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372(16):1489-1499.
13. Jain MK, Ridker PM. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov.* 2005; 4(12):977-987.
14. Dubuc G, Chamberland A, Wassef H, et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(8):1454-1459.
15. Sposito AC, Faria Neto JR, Carvalho LS, et al. Statin-associated muscle symptoms: position paper from the Luso-Latin American Consortium. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(2):239-251.
16. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015; 36(17):1012-1022.
17. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science.* 2004; 303(5661):1201-1204.
18. Davis HR Jr, Zhu LJ, Hoos LM, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis. *J Biol Chem.* 2004 Aug 6; 279(32):33586-33592.
19. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(23):8132-8137.
20. Davis HR, Veltri EP. Zetia: inhibition of Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) to reduce intestinal cholesterol absorption and treat hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2007;14(3):99-108.
21. Othman RA, Myrie SB, Myrin D, et al. Ezetimibe reduces plant sterol accumulation and favorably increases platelet count in sitosterolemia. *J Pediatr.* 2015;166(1):125-131.
22. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34(2):154-6.
23. Maxwell KN, Breslow JL. Adenoviral-mediated expression of Pcsk9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(18):7100-7105.
24. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354(12):1264-1272.
25. Peterson AS, Fong LG, Young SG. PCSK9 function and physiology. *J Lipid Res.* 2008;49(6):1152-1156.
26. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumabe on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016; 316(22):2373-2384.
27. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumabe and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 376(18):1713-1722.
28. Catapano AL, Papadopoulos N. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. *Atherosclerosis.* 2013; 228(1):18-28. Foltz IN, Karow M, Wasserman SM. Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies: what cardiologists need to know. *Circulation.* 2013;127(22):2222-2230.
29. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2017; 376(16):1527-1539.
30. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, et al. Lipid-Reduction Variability and Antidrug-Antibody Formation with Bococizumab. *N Engl J Med.* 2017; 376(16):1517-1526.
31. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumabe in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-I Extension Study. *JAMA Cardiol.* 2017; 2(6):598-607.
32. Shapiro MD, Fazio S, Tavori H. Targeting PCSK9 for therapeutic gains. *Current atherosclerosis reports.* 2015;17(4):499.
33. Bula Repepatha® (evolocumabe) aprovada pela Anvisa em 22/12/2016.
34. Stein EA, Wasserman SM, Dias C, et al. Drugs of the Future 2013, 38(7): 451-459. doi: 10.1358.
35. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes* 2012;5 13–30 doi: 10.4137/CMED.S7591.
36. Foltz IN, Karow M, Wasserman SM. *Circulation.* 2013;127:2222-2230.

Realização:



DEPARTAMENTO DE
ATEROSCLEROSE
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Apoio:

AMGEN[®]

Cardiovascular

SC-BRA-AMG145-00094
MATERIAL APROVADO EM OUTUBRO 2017

Material científico e não promocional, destinado à atualização científica, com base em dados científicos e equilibrados disponíveis na literatura. Esse material não apresenta nenhuma intenção comercial. Material destinado aos profissionais da saúde. Esse material pode conter informações sobre terapias ou medicamentos ainda não aprovados no Brasil. A Amgen apenas recomenda o uso de seus medicamentos de acordo com a aprovação regulatória local.