

Dr. Andre Arpad Faludi
Chefe da Seção Médica de Dislipidemias do IDPC
Doutor em Medicina pela FMUSP

XV SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE ATEROSCLEROSE

Simpósio realizado a cada três anos tem como ponto forte apresentar e discutir as novidades na área da aterosclerose. Do ponto de vista da terapia farmacológica, foram apresentadas novidades, como os inibidores da PCSK-9, da CETP (dalcetrapib e anacetrapib), da MTP e da Lp-PLA₂ (fosfolipase A₂)

A concentração de LDL-colesterol (LDL-C) é um importante fator de risco cardiovascular. Nesse sentido, sabe-se que a expressão de receptores de LDL (LDL-R) na superfície do hepatócito constitui fator determinante nos níveis de LDL circulantes. A PCSK-9 (pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9), proteína pertencente à família das proteases, gera a degradação do LDL-R, desempenhando papel importante nas concentrações de LDL-C. Indivíduos que apresentam mutações que inibem essa proteína apresentam baixas concentrações de colesterol total e LDL-C e, portanto, menor risco de doença arterial coronária (DAC). Mutações que aumentam a expressão da PCSK-9 ampliam a degradação de LDL-R, causando elevações importantes do LDL-C, muitas vezes difíceis de distinguir da hipercolesterolemia familiar. O bloqueio da PCSK-9 pode reduzir significativamente as concentrações plasmáticas de LDL-C. As estatinas aumentam significativamente a expressão de LDL-R, mas também ativam a expressão e secreção do PCSK-9, atenuando a redução do LDL-C. Desse modo, a associação de estatinas a inibidores da PCSK-9 poderia reduzir de forma mais expressiva as concentrações de LDL-C.

Foram desenvolvidos oligonucleotídeos antissenso (ASO) para inibir a PCSK-9 de utilização parenteral, que em animais demonstrou aumento significativo da expressão de LDL-R associado à redução importante de LDL-C. Estudos estão sendo direcionados para o desenvolvimento no futuro de fármacos orais que poderão bloquear a proteína PCSK-9 e, que possivelmente associadas a estatinas, poderão trazer grandes benefícios no tratamento da hipercolesterolemia, em especial nos que necessitam de grandes reduções nas concentrações de LDL-C.

Também tiveram destaque no Simpósio as medidas para elevar as concentrações de HDL-colesterol (HDL-C). Estudos epidemiológicos demonstraram correlação inversa entre as concentrações de HDL-C e o risco de DAC. Todavia, estudo realizado com o torcetrapib, fármaco que inibe a CETP elevando significativamente os níveis de HDL-C (72%), apresentou aumento significativo de eventos cardiovasculares e mortalidade total, associado à elevação na pressão arterial sistólica. Esse efeito tem sido atribuído a ação não mediada pela CETP, mas pela exacerbada liberação de aldosterona, resultando em aumento da pressão arterial sistólica, com níveis elevados de sódio e bicarbonato e redução de potássio.

Novos inibidores da CETP em desenvolvimento, como o anacetrapib e o dalcetrapib, demonstraram, em ensaios iniciais em animais, elevações importantes de HDL-C sem efeito significativo na pressão arterial sistólica. Além disso, não ocorreram modificações nas concentrações de sódio, potássio ou bicarbonato. Estudos de curta duração em humanos mostraram que o anacetrapib e o dalcetrapib melhoraram o perfil lipídico sem efeitos adversos significativos. Todavia, estudos clínicos de longa duração são necessários para avaliar sua eficácia em longo prazo como também seu perfil de segurança.

Outro fármaco promissor que ganhou espaço nesse Simpósio para o tratamento da hiperlipidemia foram os inibidores da MTP (*microsomal triglyceride transfer protein*). O MTP regula a absorção de triglicérides e a secreção de quilomícrons no intestino e a secreção de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) pelo fígado por mediar a associação das moléculas lipídicas com a apoproteína B (apo B). A inibição da MTP reduz as concentrações de todas as lipoproteínas que contêm apo B.

Sabe-se que portadores de mutações no gene da MTP apresentam níveis muito baixos de colesterol, fato que estimulou o desenvolvimento de inibidores da MTP com a finalidade de bloquear a produção de LDL. Estudos pré-clínicos realizados em animais de experimentação demonstraram que a inibição da MTP reduz as concentrações de colesterol, como também retardou a formação da placa aterosclerótica. Posteriormente, confirmou-se em humanos a redução importante das concentrações de LDL-C e triglicérides em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica; ocorreram como efeitos colaterais mais importantes os sintomas gastrintestinais e o acúmulo de gordura no fígado (esteatose), frequentemente acompanhado de elevações das enzimas hepáticas. Estudos com a utilização de doses menores de inibidores da MTP demonstraram reduções significativas, mas menos expressivas, no colesterol total, LDL-C, apoproteína B e triglicérides, e menor frequência de sintomas digestivos e de esteatose hepática. Outro efeito descrito com essa classe de fármacos é redução de HDL-C em aproximadamente 10%. Todavia, ainda não se conhecem as causas dessa redução, como também as implicações clínicas. Atualmente, existem 19 pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica em estudo, fase III, sendo 10 recebendo o fármaco (lomitapide) pelo menos por seis meses. Os pacientes foram titulados até a dose máxima tolerada (60mg/dia). Em média, na dose máxima tolerada, esses 10 pacientes apresentaram redução adicional no LDL-C de 44%. O LDL-C inicial médio era de 351mg/dL; com o tratamento, quatro dos 10 pacientes atingiram níveis de LDL-C menores do que 100mg/dL.

Finalmente, discutiu-se a possível ação antiaterosclerótica dos inibidores da fosfolipase A₂. A fosfolipase A₂ associada à lipoproteína é uma enzima produzida pelos macrófagos e linfócitos que modifica as partículas de LDL pela hidrólise de fosfolípidos, transformando-as em LDL oxidadas, aumentando sua captação pelos macrófagos. Isso ativa o processo imunoinflamatório, crucial na patogênese das complicações da aterosclerose. Altas concentrações plasmáticas de lipoproteínas-fosfolipase A₂ estão associadas a aumento do risco de eventos cardiovasculares. Assim, a inibição da fosfolipase A₂ poderia reduzir os eventos cardiovasculares por ação anti-inflamatória. O darapladib é um fármaco em fase III para o tratamento da aterosclerose. Estudos demonstram que o darapladib inibe a atividade da fosfolipase A₂ em pacientes com doença arterial coronária (DAC) ou equivalente, de forma sustentada e dose-dependente. Estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, de 12 semanas de duração, foi realizado com 959 participantes em uso de estatina 20 a 80mg/dia e que foram randomizados para darapladib 40 a 160mg/dia ou placebo; essa pesquisa demonstrou que o darapladib reduziu a atividade da Lp-PL A₂ de forma dose-dependente, sem modificar os níveis de LDL-C, colesterol total, HDL-C e triglicérides. Houve redução significativa dos marcadores inflamatórios na dose de 160mg de darapladib (interleucina-6 em 20,5% e PCR-us em 43%) comparado com placebo. Está em andamento estudo em longo prazo que irá avaliar os efeitos desse medicamento, associado à estatina, sobre os eventos cardiovasculares.

