

Jorge Daniel Ferreira da Silva Carvalho

Novos fármacos anti-dislipidémicos

Faculdade Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2022

Jorge Daniel Ferreira da Silva Carvalho

Novos fármacos anti-dislipidémicos

Faculdade Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2022

Jorge Daniel Ferreira da Silva Carvalho

Novos fármacos anti-dislipidémicos

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa

como parte dos requisitos para obtenção de grau de

Mestre em Ciências Farmacêuticas

Jorge Daniel Ferreira da Silva Carvalho

RESUMO

A dislipidemia, um dos principais fatores de risco para as DCV, consiste em valores anormalmente elevados de lípidos no sangue. Os fármacos mais usados para a prevenção e tratamento desta condição são as estatinas, associadas a alguns efeitos secundários, como a rabdomiólise.

Mais recentemente, os avanços da tecnologia permitiram criar novas classes terapêuticas: os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9 (PCSK9); inibidores da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP); inibidores da proteína de transferência microssomal (MTP) e inibidores da síntese de apolipoproteína B. Os estudos clínicos mostraram que estes novos fármacos são eficazes, pois diminuem a concentração de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e, conseqüentemente, diminuem o risco de desenvolvimento de aterosclerose e doença vascular isquêmica.

Até à data, os inibidores PCSK9 não mostraram qualquer efeito tóxico a nível muscular, como acontece com as estatinas, sendo fármacos bem tolerados e aparentemente seguros. No entanto, os inibidores da CETP, MTP e apolipoproteína B carecem de estudos que assegurem a sua eficácia e segurança.

O correto uso destes medicamentos e a sua descontinuação deve ser acompanhado por profissionais de saúde tais como médicos e farmacêuticos. Estes têm um papel fulcral para a adesão à terapêutica, devido à sua formação e educação, reduzindo significativamente o número de erros de medicação.

O objetivo deste trabalho é rever as evidências científicas publicadas até ao momento sobre estas classes farmacológicas emergentes, bem como o seu uso potencial no tratamento de situações de dislipidemia.

Palavras-chave: Doenças cardiovasculares, Dislipidemia, Estatinas, PCSK9, CETP, MTP e Inibidores da síntese da apolipoproteína B.

ABSTRACT

Dyslipidemia, one of the main risk factors for cardiovascular diseases, is defined by abnormally high levels of lipids in the blood. The treatment and prevention of dyslipidemia is mainly focused on the use of drugs such as statins, that are associated to several side effects such as rhabdomyolysis.

More recently, technology advances have allowed the development of other pharmaceutical alternatives: convertase pro-protein subtilisin inhibitor kexin type 9 (PCSK9); inhibitors of cholesteryl ester transfer protein (CETP); inhibitors of microsomal transfer protein (MTP) and inhibitors of apolipoprotein B synthesis. Clinical trials have shown that these new therapeutical strategies are effective, since they decrease the concentration of LDL and consequently, the risk of atherosclerosis and ischemic vascular disease.

At the moment, PCSK9 inhibitors have not shown toxic effects in muscles, as observed with statins, and have a good record for safety and tolerability. However, as for the CETP, MTP and apolipoprotein synthesis inhibitors, more studies are required to show their efficacy and safety.

The correct use of these medications and their discontinuation must be monitored by health professionals such as physicians and pharmacists, which play a pivotal role in carrying out therapy, due to their training and education, significantly reducing the number of medication errors.

The aim of this work is to review the scientific evidence published so far about these new pharmaceutical alternatives, as well as focus on their potential for dyslipidemia treatment.

Keywords: Cardiovascular diseases, Dyslipidemia, Statins, PCSK9, CETP, MTP e Apolipoprotein B synthesis inhibitors.

AGRADECIMENTOS

A elaboração desta dissertação de mestrado só foi possível devido ao apoio de várias pessoas, a quem gostaria de agradecer.

À Professora Carla Matos, por ter concordado em orientar-me, mesmo em circunstâncias fora do normal e num período fora do normal.

Aos meus colegas José, Cláudia, Marta, Patrícia e Marco, por se terem juntado a mim nestes anos de trabalho duro; a eles, o meu obrigado por terem aceite o desafio.

À Telma, pela paciência infinita, pela dedicação sem limites e por todo o apoio. Sem ela, nada disto teria sido possível.

Aos meus pais e irmãs, por todo o apoio, carinho e por me mostrarem que só com muito trabalho se alcançam os objetivos na vida.

ÍNDICE

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
AGRADECIMENTOS	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	x
ÍNDICE DE TABELAS	xi
ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xii
I. INTRODUÇÃO	1
1. Materiais e Metodos	5
II. DESENVOLVIMENTO	6
1. Metabolismo Lipoproteico e Lipoproteínas	6
2. Dislipidemia	10
i. Prevalência	11
ii. Etiologia	11
iii. Diagnóstico	12
iv. Estratégias terapêuticas	15
a. Estatinas	17
b. Inibidores da pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9 (PCSK9) ...	20
Mecanismo de ação	20
Efeitos clínicos	22

Farmacologia	22
Efeitos secundários	24
Administração.....	25
c. Inibidores da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP).....	25
Estrutura	26
Mecanismo de ação	26
Tipos de inibidores, Farmacologia e Efeitos clínicos.....	27
d. Inibidor da proteína de transferência de triglicerídeos microsossomal.....	30
Mecanismo de ação	31
Efeitos clínicos	31
Farmacologia	32
Efeitos secundários	32
e. Inibidores da síntese de apolipoproteína B (Mipomersen)	33
Mecanismo de ação	33
Efeitos clínicos	34
Farmacologia	35
Efeitos secundários	35
v. Monitorização dos pacientes após terapêutica.....	36
III. CONCLUSÃO.....	37
BIBLIOGRAFIA	39

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Óbitos estimados por 100,000 habitantes devido a DCV. Retirado de Roth, et al., 2017.	1
Figura 2: Mortes causadas por hipercolesterolemia no género masculino e feminino em 2017. Adaptado de NCD Risk Factor Collaboration, 2020.	4
Figura 3: Estrutura molecular do colesterol. À esquerda a azul, um grupo hidroxilo que torna o colesterol num álcool e confere alguma solubilidade em água; no centro a verde, quatro anéis esteroides, que criam uma estrutura plana e rígida, e a vermelho, 2 substituintes metilo orientados em cis; à direita, a laranja, a cadeia hidrocarbonada, que confere propriedades apolares. Adaptado de Goldstein e Brown, 2015.....	6
Figura 4: Mecanismo de ação dos inibidores de PCSK9. Adaptado de Mullard, 2012.	21
Figura 5: Níveis de PCSK9 livre e LDL aquando da toma de medicação (neste caso alirocumab). Reitrado de Stein e Raal, 2014.	23
Figura 6: A CETP regula a troca do colesterol para triglicerídeos entre as partículas HDL, levando a uma nova partícula HDL remodelada (HDL2) e VLDL, IDL e LDL. Retirado de Huggins, Charolidi e Cockeril, 2015.	26
Figura 7: Estrutura química dos inibidores de CETP e a sua respetiva massa molecular. Retirado de Mohammadpour e Akhlaghi, 2013.	27

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Principais lipoproteínas presentes no plasma. Adaptado de Feingold, Anawalt e Boyce, 2021.	7
Tabela 2: Causas secundárias de dislipidemia.....	12
Tabela 3: Valores de referência para os parâmetros lipídicos, segundo o National Cholesterol Education Program (Bourbon, Alves e Rato, 2019).	13
Tabela 4: Tipos de mecanismos de ação e fármacos disponíveis no mercado	17

ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Apo	Apolipoproteína
AVC	Acidente vascular cerebral
CETP	Inibidores da proteína de transferência de éster de colesterol
DCV	Doenças cardiovasculares
DGS	Direção Geral de Saúde
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
HF	Hipercolesterolemia familiar
IDL	Lipoproteínas de densidade intermédia
IFN	Interferão
LCAT	Lecitina colesterol aciltransferase
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
MTP	Inibidores da proteína de transferência de triglicerídeos microsomal
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCSK9	Inibidores da pro-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9
TC	Colesterol total
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
VLDL	Lipoproteínas de muito baixa densidade

I. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte em todo o mundo, provocando cerca de 17,9 milhões de mortes a cada ano. Os países com mais óbitos são a Mongólia, Afeganistão e Turquemenistão, como mostra a

Figura 1 (Roth, *et al.*, 2017). As DCV incluem (Joseph, *et al.*, 2017):

- Doença cardíaca coronária - doença dos vasos sanguíneos que causa o fornecimento inadequado de sangue do músculo cardíaco;
- Doença cerebrovascular - doença dos vasos sanguíneos que causa o fornecimento inadequado de sangue do cérebro;
- Doença arterial periférica - doença dos vasos sanguíneos que causa o fornecimento inadequado de sangue aos membros;
- Doença cardíaca reumática - danos no músculo cardíaco e nas válvulas cardíacas causados por bactérias estreptocócicas;
- Doença cardíaca congénita - defeitos congénitos que afetam o desenvolvimento normal e o funcionamento do coração, causados por malformações da estrutura cardíaca desde o nascimento;
- Trombose venosa profunda e embolia pulmonar - coágulos sanguíneos nas veias dos membros inferiores, que podem deslocar-se para o coração e os pulmões.

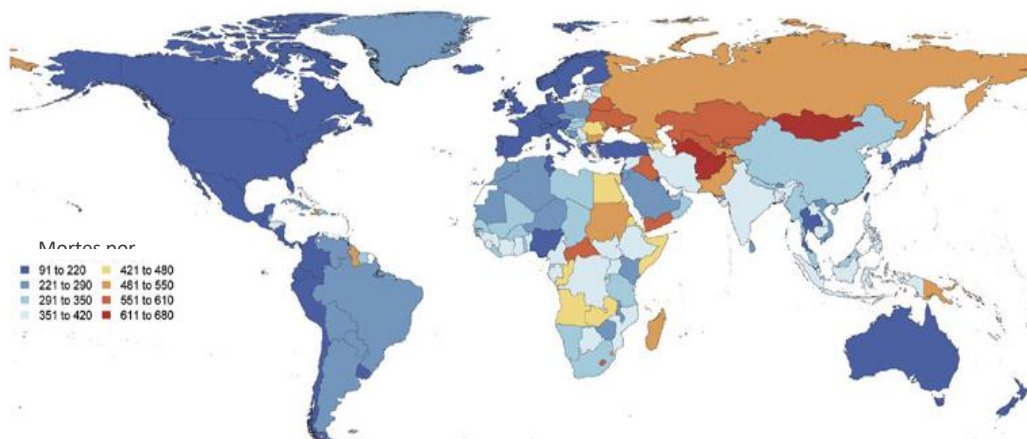


Figura 1: Óbitos estimados por 100,000 habitantes devido a DCV. Retirado de Roth, *et al.*, 2017.

Mais de quatro em cada cinco mortes por DCV são devido a enfarte agudo do miocárdio (EAM) e acidente vascular cerebral (AVC), e um terço dessas mortes ocorrem prematuramente em pessoas com menos de 70 anos de idade (Attaei, *et al.*, 2020). Em Portugal, apesar de nos últimos anos ter havido um decréscimo na incidência das DCV, estas continuam a ser consideradas um dos mais importantes problemas da nossa população. No nosso país, as DCV são a principal causa de morte, estando na origem de cerca de 32% dos óbitos. São também a maior causa de morbilidade, invalidez e anos de vida potencialmente perdidos em Portugal, principalmente devido a AVC e doenças coronárias (Bourbon, Alves e Rato, 2019).

Os sintomas de um EAM incluem dor ou desconforto no centro do peito, dor ou desconforto nos braços, ombro esquerdo, cotovelos, mandíbula ou costas. Para além destes sintomas, o EAM pode provocar dificuldades em respirar ou falta de ar; náuseas ou vómitos; tontura ou desmaio; suores frios; e palidez (Joseph, *et al.*, 2017). As mulheres têm maior probabilidade do que os homens de apresentar falta de ar, náuseas, vómitos e dores nas costas ou na mandíbula (Attaei, *et al.*, 2020). O sintoma mais comum de um AVC é a fraqueza repentina do rosto, braço ou perna, mais frequentemente num só lado do corpo. Outros sintomas incluem início súbito de (Benjamin, *et al.*, 2019):

- parestesias na face ou membros, especialmente em um lado do corpo;
- confusão, disartria ou dificuldade na compreensão da fala;
- amaurose uni ou bilateral;
- dificuldade na marcha, tontura e /ou perda de equilíbrio ou coordenação;
- cefaleia intensa sem causa conhecida;
- lipotímia ou síncope.

Os fatores de risco comportamentais mais importantes de doenças cardíacas e AVC são dieta pouco saudável, sedentarismo, tabaco e uso excessivo de álcool (Patterson, *et al.*, 2020; Barroso, *et al.*, 2017). Os efeitos dos fatores de risco comportamentais podem ser: aumento da pressão arterial, aumento da concentração sanguínea da glicose e lípidos, e obesidade. O contexto social, económico e cultural, tal como a pobreza, stress e fatores hereditários, também pode ajudar a desenvolver DCV (Kwan, *et al.*, 2016). Em Portugal,

cerca de 68% da população apresenta dois ou mais fatores de risco para DCV e 22% quatro ou mais fatores de risco para DCV. Os principais fatores de risco são diabetes *mellitus*, obesidade, hipertensão arterial, hipercolesterolemia e tabagismo (Bourbon, Alves e Rato, 2019).

A cessação do uso do tabaco, a redução do sal na dieta, o consumo de mais frutas e vegetais, a atividade física regular e a redução da ingestão de álcool reduzem o risco de DCV. Políticas de saúde que criem ambientes propícios para fazer escolhas saudáveis e acessíveis são essenciais para motivar as pessoas a adotar e manter comportamentos saudáveis. É importante salientar que as mudanças para um estilo de vida mais saudável podem prevenir DCV, portanto qualquer estratégia de combate a este tipo de doenças deve sempre passar pela modificação de comportamentos (Sacco, *et al.*, 2016).

Em Portugal, apesar das DCV terem sofrido um decréscimo nas suas taxas de mortalidade, continuam a ter um elevado impacto na saúde dos portugueses. A implementação de estratégias como a legislação sobre a redução do teor de sal no pão ou a lei de cessação tabágica visam a promoção de estilos de vida mais saudáveis, evitando comportamentos de risco. Identificar pessoas com maior risco de DCV, garantindo que recebem o tratamento adequado e prevenindo mortes prematuras, é outra estratégia igualmente importante.

Um fator que contribui para a formação de placas ateroscleróticas e, conseqüentemente, para DCV são os níveis elevados de colesterol total. De acordo com os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), o colesterol elevado causa cerca de 2,6 milhões de mortes (World Health Organization, 2015). Já outro estudo de 2020 calculou que o número de mortes seria aproximadamente 3.9 milhões. O mesmo estudo apontou que os óbitos causados por hipercolesterolemia são mais recorrentes no Este e Sul da Ásia e no género masculino (

Figura 2). Os níveis elevados de colesterol total têm uma maior prevalência nos países desenvolvidos, onde cerca de 50% dos adultos apresenta níveis de colesterol elevado, enquanto nos países em vias de desenvolvimento, apenas 25% dos adultos apresenta este problema (NCD Risk Factor Collaboration, 2020).

Novos fármacos anti-dislipidémicos

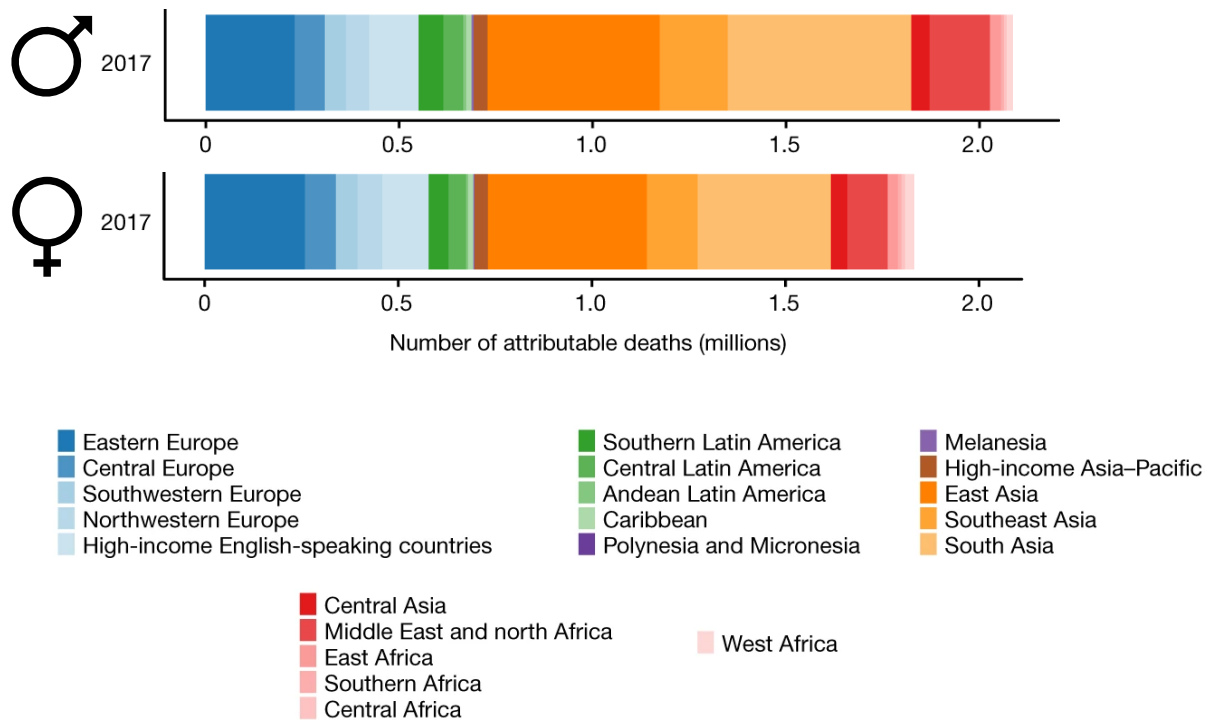


Figura 2: Mortes causadas por hipercolesterolemia no género masculino e feminino em 2017. Adaptado de NCD Risk Factor Collaboration, 2020.

Em suma, as DCV têm um impacto devastador a nível global, sendo importante reduzir os fatores de risco, como é o caso do colesterol, tabagismo ou obesidade. Os avanços tecnológicos têm permitido não só novos meios de diagnóstico, mais rápidos e convenientes, mas também novas terapêuticas, mais seguras para o paciente.

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica focada na dislipidemia, fazendo uma breve introdução sobre as suas causas e diagnóstico. Para melhor perceber o papel da dislipidemia como fator de risco de DCV torna-se fundamental, antes de mais, conhecer a estrutura, composição e metabolismo das lipoproteínas envolvidas neste processo. O trabalho também aborda a terapêutica mais usada para esta doença, estatinas, mas foca-se maioritariamente nas novas abordagens terapêuticas como inibidores da pro-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9 (PCSK9), inibidores da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP), inibidores da proteína de transferência de triglicerídeos microssomal (MTP) e inibidores da síntese de apolipoproteína B.

1. Materiais e Métodos

A pesquisa foi efetuada entre Maio e Dezembro de 2021, com base nos motores de busca de artigos científicos, como Pubmed e Web of Science, bem como consulta nos sites da Direção-Geral de Saúde (DGS) e OMS.

Para esta pesquisa foram utilizadas palavras-chave, tais como “cardiovascular diseases”, “dyslipidemia”, “statins”, “PCSK9”, “CETP”, “MTP” e “Apolipoprotein B synthesis inhibitors”.

A seleção de artigos foi realizada tendo por base os seguintes critérios: língua (inglês e português) e data de publicação (foram utilizados artigos dos últimos 10 anos, ou anteriores sempre que o seu conteúdo fosse relevante), restringindo-se a publicações de literatura científica de elevada qualidade.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Metabolismo Lipoproteico e Lipoproteínas

Os lípidos são uma classe de moléculas que possuem na sua estrutura molecular ácidos gordos. São solúveis em solventes orgânicos, mas apresentam pouca solubilidade em água. Os lípidos desempenham funções biológicas de extrema importância no organismo, a nível estrutural (fazem parte da membrana celular), funcional (constituem várias hormonas) e como reservas energéticas. Os lípidos podem ser classificados como (Feingold e Grunfeld, 2012):

- Lípidos simples, que incluem os glicerídeos;
- Conjugados, que incluem os fosfolípidos;
- Derivados, que incluem hidrocarbonetos, as vitaminas D, E e K, os compostos isoprénicos, prostaglandinas e o colesterol.

O colesterol é um importante elemento que constitui a membrana celular, conferindo-lhe força, estabilidade e fluidez. Estruturalmente, o colesterol é composto por 3 regiões funcionais, fundamentais para o funcionamento das membranas, tal como mostra a Figura 3 (Kidambi e Patel, 2008; Goldstein e Brown, 2015).

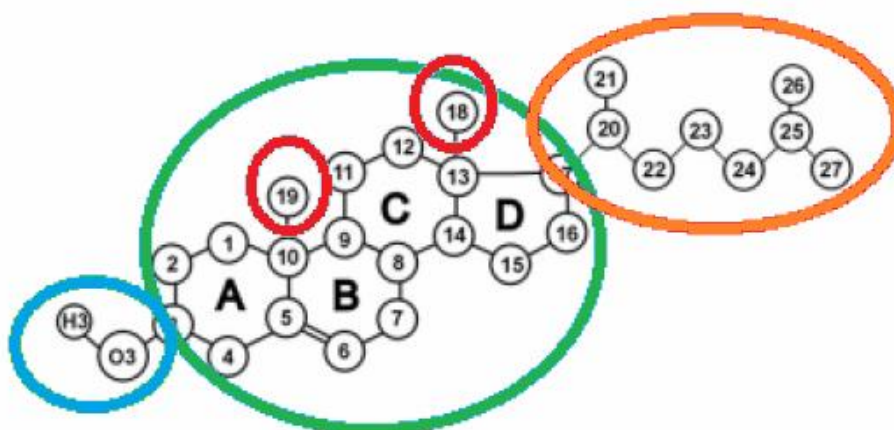


Figura 3: Estrutura molecular do colesterol. À esquerda a azul, um grupo hidroxilo que torna o colesterol num álcool e confere alguma solubilidade em água; no centro a verde, quatro anéis esteroides, que criam uma estrutura plana e rígida, e a vermelho, 2 substituintes metilo orientados em cis; à direita, a laranja, a cadeia hidrocarbonada, que confere propriedades apolares. Adaptado de Goldstein e Brown, 2015.

O colesterol pode ser obtido através da síntese celular (colesterol endógeno) ou da dieta normal do indivíduo (colesterol exógeno). Devido às suas propriedades estruturais e físico-químicas, o colesterol é uma molécula insolúvel no sangue e, por isso, necessita de ser transportado ligado a proteínas, formando as lipoproteínas (Schmidt, *et al.*, 2016)

As lipoproteínas são complexos de proteínas e lípidos, normalmente de estrutura esférica, constituídas por lípidos apolares, como os ésteres de colesterol e triglicerídeos no interior e fosfolípidos, apolipoproteínas e colesterol livre no exterior. As principais lipoproteínas são apresentadas na Tabela 1 (Feingold, Anawalt e Boyce, 2021).

Tabela 1: Principais lipoproteínas presentes no plasma. Adaptado de Feingold, Anawalt e Boyce, 2021.

Lipoproteína	Densidade	Principais lípidos transportados
Quilomicras	<0,96	Triglicerídeos e colesterol exógenos
Lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL- <i>Very low-density lipoprotein</i>)	0,96 – 1,006	Triglicerídeos endógenos
Lipoproteínas de densidade intermédia (IDL)	1,006 -1,019	Triglicerídeos endógenos e ésteres de colesterol
Lipoproteínas de baixa densidade (LDL- <i>Low-density lipoprotein</i>)	1,019 - 1,063	Ésteres de colesterol
Lipoproteínas de alta densidade (HDL- <i>High-density lipoprotein</i>)	1,063 - 1,210	Fosfolípidos
Lipoproteínas	1,040 - 1,130	Ésteres de colesterol e fosfolípidos

Cada um destes complexos possui funções distintas na corrente sanguínea. As quilomicras são sintetizadas a partir dos ácidos gordos dos triglicerídeos e colesterol ingeridos na dieta. Contêm uma pequena quantidade de colesterol, que vai circulando no sangue e se deposita no tecido adiposo, diminuindo o tamanho do quilomicra (Kindel, Lee e Tso, 2010).

Quanto às VLDL, estas são produzidas no fígado através de uma combinação de colesterol e triglicerídeos. Possuem menor dimensão que as quilomicras, menor quantidade de triglicerídeos que estas e maior quantidade de colesterol. Circulam na corrente sanguínea tal como as quilomicras, tornando-se mais pequenas à medida que depositam os triglicerídeos. São as VLDL que dão origem às LDL (van de Sluis, Wijers e Herz, 2017).

As LDL possuem uma quantidade muito reduzida de triglicerídeos e uma elevada quantidade de colesterol (cerca de 70% do colesterol total do indivíduo). São relativamente pequenas e circulam no sangue, depositando o colesterol nas paredes dos vasos sanguíneos. Por isso, estão relacionadas diretamente com DCV e aterosclerose. São também as lipoproteínas mais utilizadas para monitorizar pacientes com hipercolesterolemia (Feingold, Anawalt e Boyce, 2021).

As HDL são as lipoproteínas de menor dimensão, que transportam o colesterol dos tecidos e das artérias até ao fígado, sendo por isso considerado o “colesterol bom”. As HDL contêm cerca de 20 a 30% do colesterol total do indivíduo e são consideradas protetoras para as DCV (Yasuda, Ishida e Rader, 2010).

As lipoproteínas exercem a função de cofatores, atuando assim no metabolismo dos lípidos. São identificáveis através do peso molecular e da sua função. Os quilomicras, VLDL, IDL e LDL são todos pró-aterogénicos, enquanto que o HDL é anti-aterogénico (Rifai, Warnick e Dominiczak, 1997).

As apolipoproteínas têm quatro funções principais: têm um papel estrutural, servem como ligandos para os recetores das lipoproteínas, orientam a formação de lipoproteínas e funcionam como ativadores ou inibidores de enzimas envolvidas no metabolismo de lipoproteínas. A principal apolipoproteína constituinte da lipoproteína de HDL é a apolipoproteína A (apoA) e da LDL a apolipoproteína B (apoB). A apoA é uma molécula de baixo peso molecular e duas isoformas, A1 e A2. A apoA1 é a principal proteína das HDL e desempenha um papel importante como cofator para a lecitina colesterol aciltransferase (LCAT). Esta última é responsável pela esterificação do colesterol livre nas partículas de HDL (Feingold, Anawalt e Boyce, 2021). A apoB está descrita no subcapítulo e. Inibidores da síntese de apolipoproteína B (Dominiczak e Caslake, 2011).

A apolipoproteína C (apoC) atua na regulação do metabolismo dos triglicérides e influencia em relação inversa os níveis de triglicérides e HDL. A apoC é secretada na circulação a partir do fígado. A apolipoproteína D (apoD) é responsável pelo transporte de pequenos ligandos hidrofóbicos, que possuem grande afinidade para o ácido araquidónico (Rifai, Warnick e Dominiczak, 1997).

A apoD encontra-se em variados e diversos tecidos como o fígado, intestino, pâncreas, rins, placenta, entre outros. A apolipoproteína E (apoE) desempenha um papel importantíssimo como componente estrutural e funcional das HDL, e sobretudo no metabolismo do colesterol (Rifai, Warnick e Dominiczak, 1997), enquanto que a apolipoproteína F (apoF) encontra-se presente quer nas HDL como nas LDL e é sintetizada no fígado. A apolipoproteína H (apoH) liga-se a várias substâncias carregadas negativamente, podendo prevenir a ativação da cascata de coagulação sanguínea através da sua ligação aos fosfolípidos presentes na superfície das células danificadas (Dominiczak e Caslake, 2011).

A apolipoproteína J (apoJ) possui uma atividade ligante não específica para diversos locais hidrofóbicos de diferentes proteínas e também para recetores específicos existentes na superfície celular. Já a apolipoproteína M (apoM) pode ser encontrada sobretudo nas HDL, mas também, nas VLDL e LDL e tem a capacidade de se ligar a pequenas moléculas hidrofóbicas como são o caso das moléculas de retinol e de ácido retinóico (Rifai, Warnick e Dominiczak, 1997).

A apolipoproteína L (apoL) é extremamente importante para o sistema imunitário. É responsável pela lise da espécie patogénica *Trypanosoma brucei*, quando ocorrem infeções sanguíneas por este patógeno, e também pode iniciar a morte celular programada das células hospedeiras, tendo recentemente demonstrado certas funções intracelulares, provocando a morte autofágica das células humanas, em situações de necessidade extrema, como fome ou desnutrição. Os genes desta apolipoproteína são regulados pelo interferão alfa (IFN α), beta (IFN β) e gama (IFN γ) e pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (Dominiczak e Caslake, 2011; Rifai, Warnick e Dominiczak, 1997).

O colesterol é o componente maioritário das membranas plasmáticas animais, sendo um precursor metabólico de hormonas esteroides. Regula funções biológicas como o metabolismo dos hidratos de carbono e desenvolvimento sexual. Quando há um

desequilíbrio nos níveis de colesterol, estas moléculas vão inevitavelmente depositar-se ao nível dos vasos sanguíneos, originando as placas ateroscleróticas. Estas placas dificultam a circulação de sangue, impedindo-o de chegar aos órgãos e aos tecidos. Quando o sangue oxigenado não atinge em quantidade suficiente o músculo cardíaco, pode desencadear-se angina de peito, que pode resultar em EAM, se a obstrução for total e se localizar na artéria coronária (Michos, McEvoy e Blumenthal, 2019).

De acordo com a Sociedade Europeia da Aterosclerose, a redução do colesterol total e de LDL pode prevenir DCV. Por norma, os valores dos lípidos no sangue não originam sintomas, mas, quando elevados, a sua acumulação em várias partes do corpo leva a consequências graves (Reiner, *et al.*, 2016).

2. Dislipidemia

As dislipidemias são distúrbios do metabolismo das lipoproteínas que resultam das seguintes anormalidades:

- Colesterol total elevado (TC);
- Colesterol de lipoproteína de baixa densidade elevado (LDL);
- Colesterol de lipoproteína de alta densidade reduzido (HDL);
- Triglicéridos elevados.

A dislipidemia é um fator de risco estabelecido para DCV e a sua correção reduz significativamente o risco de sofrer estas patologias. A dislipidemia geralmente começa na infância e na adolescência. Identificar crianças com dislipidemia e melhorar com sucesso o seu perfil lipídico pode reduzir o risco de aterosclerose acelerada e DCV prematura (Pirillo, *et al.*, 2021; Mahmoud e Sulaiman, 2019).

Os valores normais de lípidos e lipoproteínas em crianças variam de acordo com a idade e o sexo (Dai, *et al.*, 2014). Os valores normativos são derivados de dados populacionais do *Lipid Research Clinical Prevalence Study*, que obteve perfis de lipoproteínas em jejum de 15.626 crianças entre 1972 e 1976 (National Heart, Lung, & Blood Institute, 1980), e

do *National Health and Nutrition* dos Estados Unidos, que estudaram os níveis de lípidos em 7.000 crianças de 1988 a 1994 (Joliffe e Janseen, 2006).

Os níveis de lípidos mudam com o crescimento e maturação. As lipoproteínas são muito baixas no sangue do cordão umbilical ao nascimento e aumentam lentamente nos primeiros dois anos de vida. Os níveis de lípidos são relativamente estáveis dos dois anos de idade até à adolescência. Durante a puberdade, os níveis de TC e colesterol de lipoproteína de baixa densidade diminuem com o aumento da idade, antes de aumentar no final da adolescência. Os homens experimentam uma diminuição nos níveis de lipoproteína de alta densidade durante a puberdade tardia, enquanto os níveis de HDL permanecem estáveis nas mulheres até a menopausa (Balder, *et al.*, 2017).

i. Prevalência

De acordo com dados do instituto Ricardo Jorge, em Portugal, a prevalência das dislipidemias é elevada e tende a aumentar com a idade. A prevalência de anormalidades específicas é a seguinte:

- Hipercolesterolemia (colesterol total > 240 mg / dl) - 31,3%
- Hipercolesterolemia (colesterol LDL > 160 mg / dl) - 31,5%;
- Hipertrigliceridemia (triglicéridos \geq 200) – 8,6%;
- Colesterol HDL baixo (<40 mg / dL) - 14%.

O reconhecimento e deteção das dislipidemias é essencial na prevenção das doenças cardiovasculares, tendo em conta, sobretudo, que este é um fator de risco modificável, logo passível de ser alterado (Bourbon, Alves e Rato, 2019).

ii. Etiologia

Em alguns pacientes, a dislipidemia pode ser causada por uma ou mais das seguintes causas (Haney, *et al.*, 2007):

- Causas dietéticas - A ingestão excessiva de gorduras saturadas é uma causa importante que contribui para a dislipidemia;
- Causas secundárias - Muitas doenças e condições específicas estão associadas à dislipidemia. As causas secundárias comuns incluem obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2 e síndrome nefrótica. Outras causas secundárias de dislipidemia estão resumidas na Tabela 2;
- Causas genéticas - Inclui defeitos monogénicos e poligénicos: As condições monogénicas incluem hipercolesterolemia familiar (HF), apolipoproteína B familiar ou PCSK9 defeituosa e hipertrigliceridemia familiar. A hipercolesterolemia poligénica ocorre em pacientes que possam ter um fenótipo clínico semelhante ao da HF, mas sem uma única mutação de patogenicidade suficiente para produzi-la.

Tabela 2: Causas secundárias de dislipidemia

Causas metabólicas <ul style="list-style-type: none">• Hipotireoidismo hipopituitarismo;• <i>Diabetes mellitus</i> tipos 1 e 2;• Gravidez;• Obesidade ou sobrecarga ponderal (especialmente de tipo abdominal).
Causas Renais <ul style="list-style-type: none">• Doença renal crónica;• Síndrome hemolítico-urémica;• Síndrome nefrótica.
Causas infecciosas <ul style="list-style-type: none">• Infecção viral/ bacteriana aguda;• Infecção por HIV;• Hepatite.

iii. Diagnóstico

As dislipidemias podem ser primárias ou secundárias (Haney, *et al.*, 2007). As primárias resultam normalmente de defeitos genéticos ou da associação de fatores genéticos com

fatores ambientais (que estão normalmente associadas ao estilo de vida). As formas secundárias de dislipidemia são a expressão lipídica de uma doença ou efeitos secundários de medicação (Lucchi, 2021).

Estudos observacionais, em várias populações, afirmam que o colesterol está fortemente associado a doenças ateroscleróticas, em geral, e à doença coronária, em particular. O perfil lipídico deve sempre incluir os valores do colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicérides. Esta avaliação deve ser realizada de 5 em 5 anos, para indivíduos com mais de 20 anos de idade, sem nenhum fator de risco. Os valores de referência para os parâmetros lipídicos estão descritos na Tabela 3 (Bourbon, Alves e Rato, 2019).

Tabela 3: Valores de referência para os parâmetros lipídicos, segundo o *National Cholesterol Education Program* (Bourbon, Alves e Rato, 2019).

Colesterol Total	
Categorias	Valores (mg/dl)
Desejável	< 200
Borderline	200 – 239
Elevado	≥ 240

Colesterol-LDL	
Categorias	Valores (mg/dl)
Ótimo	< 100
Normal	100 – 129
Borderline	130 – 159
Elevado	160 – 189
Muito elevado	≥ 190

Triglicérides	
Categorias	Valores (mg/dl)
Normal	< 150
Borderline	150 – 199
Elevado	200 – 499
Muito elevado	≥ 500

Colesterol HDL	
Categorias	Valores (mg/dl)
Elevado	≥ 60
Borderline	59 – 40
Baixo	< 40

É importante referir que, os objetivos terapêuticos relativos aos níveis lipídicos (especialmente, colesterol total e colesterol LDL) são ajustados em função do risco cardiovascular de cada indivíduo (Direcção-geral de Saúde, 2017).

Os indivíduos que possuam fatores de risco, como história familiar de dislipidemia, devem traçar o perfil lipídico o mais cedo possível. A monitorização de distúrbios lipídicos na infância tem como objetivo a identificação precoce e reduzir o risco e a gravidade das DCV na idade adulta. (Jesus, 2011).

Atendendo a que, na grande maioria dos casos, os distúrbios lipídicos são clinicamente silenciosos, a triagem é fundamental para a sua deteção. A avaliação dos perfis lipídicos é essencial em adultos (as alterações lipídicas tendem a acentuar-se com a idade) e em jovens com outros fatores de risco cardiovascular (e.g. diabetes, hipertensão ou doença renal crónica) ou com hipercolesterolemia familiar (Thongtang *et al.*, 2022).

Analisar o perfil lipídico completo inclui a quantificação direta de colesterol total, HDL e triglicéridos. Os níveis de triglicéridos são influenciados pela ingestão recente de alimentos e devem ser medidos em jejum, quando possível. Em contraste, as diferenças nas medições de colesterol total e HDL entre o estado de jejum ou não jejum são pequenas e clinicamente insignificantes (Grundy, *et al.*, 2019). O colesterol que não é HDL inclui todo o colesterol presente nas partículas de lipoproteína que são consideradas aterogénicas, incluindo LDL, lipoproteínas, lipoproteínas de densidade intermediária e lipoproteínas de densidade muito baixa. O colesterol total e o HDL podem ser medidos com precisão no plasma de indivíduos sem jejum, tornando-o um teste de triagem mais simples (Jesus, 2011).

A determinação dos níveis de colesterol LDL sem jejum parece ser um teste de triagem sensível para dislipidemia. Num estudo observacional, os níveis de LDL foram considerados preditores para prever o aumento da espessura da carótida (um marcador indireto para aterosclerose) (Frontini, *et al.*, 2007).

Para pacientes com resultados lipídicos altos, as recomendações para um estilo de vida saudável devem ser reforçadas. O acompanhamento e os testes adicionais são feitos consoante o cenário clínico específico. As considerações importantes incluem a idade do paciente e as condições médicas subjacentes ou outros fatores de risco. Na maioria dos casos, é razoável repetir o teste anualmente (Barroso, *et al.*, 2017).

Pacientes com valores adversamente altos ou baixos no teste de triagem lipídica inicial devem ter testes confirmatórios realizados e, se a dislipidemia for confirmada, devem ser submetidos à avaliação de causas secundárias de dislipidemia (Joliffe e Janseen, 2006; Barroso, *et al.*, 2017).

Os testes confirmatórios para o diagnóstico de dislipidemia requerem a confirmação de perfis lipídicos em jejum obtidos em duas ocasiões separadas, com intervalo de duas semanas a três meses (Jesus, 2011). As decisões sobre a necessidade de farmacoterapia

devem ser baseadas nos valores do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e deve haver aconselhamento sobre mudanças na dieta e no estilo de vida (Perak, *et al.*, 2019).

Os testes confirmatórios são necessários porque há uma variabilidade intraindividual considerável. Por exemplo, num estudo observacional, crianças com níveis de LDL entre 160 e 189 mg/dL demonstraram uma diminuição média deste em 21 mg/dL no exame seguinte e, entre aqueles com níveis ≥ 190 mg / dL, a diminuição média foi de 34 mg/dL. (Freedman, *et al.*, 2010).

Pacientes com dislipidemia confirmada em dois perfis lipídicos de jejum separados devem ser avaliados para causas secundárias de hipercolesterolemia, que incluem:

- Diabetes *mellitus*;
- Síndrome nefrótica;
- Hipotireoidismo;
- Gravidez;
- Doença hepática;
- Fármacos e outras drogas (por exemplo, álcool, glicocorticoides, isotretinoína, antirretrovirais).

Muitas dessas condições podem ser identificadas por meio do historial do paciente e do exame físico. A avaliação laboratorial adicional pode incluir alanina aminotransferase sérica, albumina sérica, nível de glicose no sangue e testes de função renal.

iv. Estratégias terapêuticas

A primeira linha terapêutica deve ser sempre a prevenção. Um estilo de vida saudável, com uma alimentação variada, sem tabagismo e abusos no álcool e com a prática regular de exercício físico, deve ser sempre aconselhado pelo médico. Para além destes hábitos, as terapias farmacológicas melhoram significativamente a qualidade de vida do paciente

(Stein, Ferrari e Scolari, 2019). Vários estudos examinaram os efeitos da terapia farmacológica em pacientes com dislipidemia. A maioria dos estudos compara uma dose fixa de um único agente farmacológico com placebo, com ambos os grupos a receber aconselhamento básico sobre estilo de vida (Cicero, *et al.*, 2019).

No mercado atual, existem várias opções farmacológicas distintas com mecanismos de ação diferentes, para a diminuição eficaz de LDL (Tabela 4). Os mecanismos mais comuns promovem a inibição do colesterol endógeno, o aumento da eliminação de ácidos biliares através da biliar, a inibição da lipólise e síntese de triglicérides, a inibição da absorção intestinal do colesterol da dieta, ou a ativação da lipoproteína lípase (Sathiyakumar, *et al.*, 2018).

Tabela 4: Tipos de mecanismos de ação e fármacos disponíveis no mercado

<p>Inibidores da HMG-CoA redutase (Estatinas)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atorvastatina; - Lovastatina; - Sinvastatina; - Pravastatina; - Rosuvastatina; - Pitavastatina
<p>Sequestradores de ácidos biliares (resinas)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Colestiramina - Colestipol
<p>Ativadores da lipoproteína lípase (PPARα ativadores: fibratos)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clofibrato - Gemfibrozil - Bezafibrato - Fenofibrato
<p>Inibidores da lipólise e síntese de triglicérides</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ácido nicotínico
<p>Inibidores de absorção de esteroides</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ezetimiba

Ainda não há estudos suficientes sobre a eficácia da ezetimiba em pacientes sem DCV. Já os inibidores da PCSK9 não foram avaliados adequadamente na prevenção primária em pacientes sem HF. Os seus efeitos na prevenção secundária sugerem que se pode esperar que eles reduzam complicações cardiovasculares (Sathiyakumar, *et al.*, 2018).

a. Estatinas

As estatinas são o grupo de fármacos hipolipemiantes que apresentam maior eficácia e os mais bem tolerados na redução do LDL. As estatinas são inibidores competitivos da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, que catalisa uma etapa inicial na síntese de colesterol. A HMG-CoA redutase é a enzima que catalisa a conversão de HMG-CoA em ácido valónico (precursor do colesterol). As estatinas, estruturalmente

semelhantes à HMG-CoA, provocam uma inibição seletiva e reversível da redutase, enzima reguladora da síntese de colesterol. Exemplos de estatinas são sinvastatina, pravastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina e atorvastatina. Vários estudos comprovaram a eficácia e a segurança destes medicamentos (Istvan e Deisenhofer, 2001).

A redução de lípidos, pelo menos com estatinas, é benéfica para a prevenção primária e secundária de doenças coronárias em pacientes com dislipidemias. No entanto, os mecanismos relacionados com a diminuição de triglicédeos por ação das estatinas não estão completamente esclarecidos. Pesquisas comprovam que as estatinas diminuem, acentuadamente, os níveis de LDL e, moderadamente, os níveis de triglicédeos, mas aumentam ligeiramente os valores de HDL (Rosenson, 2003).

As estatinas são os fármacos mais potentes para reduzir os níveis de LDL, com reduções entre 30 a 63% (Jones, *et al.*, 2003) A rosuvastatina é um pouco mais potente do que a atorvastatina, e ambos os agentes são significativamente mais potentes do que a sinvastatina, lovastatina, pravastatina e fluvastatina. Em doses máximas prescritas, a redução do colesterol LDL é maior com rosuvastatina e atorvastatina do que com as outras estatinas disponíveis (Rosenson, 2003).

A terapia com estatinas altera os níveis de HDL, mas esses efeitos variam de acordo com a estatina e a dose. Este efeito não se correlaciona com os níveis de LDL. Como exemplos, a sinvastatina e a rosuvastatina parecem aumentar do colesterol HDL conforme a dose é aumentada, enquanto o aumento do colesterol HDL com a atorvastatina é atenuado em doses mais altas. Em alguns pacientes, o colesterol HDL pode diminuir com a terapia com estatinas (Rosenson e Brewer, 2015).

Atorvastatina e rosuvastatina são mais eficazes na redução dos triglicédeos (14 a 33%) do que outras estatinas em pacientes com hipercolesterolemia. A magnitude da redução dos triglicédeos com estatinas pode chegar de 40 a 44% em pacientes com hipertrigliceridemia (Jones, *et al.*, 2003).

A síntese hepática de colesterol é máxima entre a meia-noite e as 2 horas da manhã. Por esse motivo, normalmente é recomendado que as estatinas sejam administradas à noite ou ao deitar (Rosenson, *et al.*, 2014).

Na prática clínica, os efeitos secundários das estatinas são comuns. Num ensaio com mais de 10.000 pacientes, a terapia com atorvastatina não foi associada a um aumento de efeitos adversos relacionados com músculos (Riaz, *et al.*, 2007); no entanto, um outro estudo reportou exatamente o contrário. Pacientes que tomaram atorvastatina reportaram dores musculares (Gupta, *et al.*, 2017). Estes resultados sugerem que alguns efeitos adversos relacionados com a parte muscular atribuídos à atorvastatina não estão causalmente ligados ao fármaco.

A disfunção hepática é outro efeito secundário reportado pela literatura. Estudos clínicos demonstraram uma ocorrência de 0,5 a 3,0% de elevações persistentes nas aminotransferases em pacientes que receberam estatinas (Björnsson, Jacobsen e Kalaitzakis, 2012). Este efeito ocorreu principalmente durante os primeiros três meses de terapia e é dependente da dose. Episódios raros de lesão hepática mais grave também foram observados, e um estudo sugeriu que estes ocorrem predominantemente três a quatro meses após o início da terapia com estatinas (Russo, *et al.*, 2014).

Segundo a literatura, a terapia com estatinas também pode conferir um pequeno risco de desenvolver diabetes e o risco é ligeiramente maior com a terapia intensiva com estatinas do que com a terapia moderada. Como seria de esperar, dadas as evidências de ensaios clínicos de que as estatinas reduzem os eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes, ambos os estudos sugerem que os efeitos benéficos do fármaco em DCV e mortalidade superam qualquer risco aumentado (Ridker, *et al.*, 2012).

A Food and Drug Administration (FDA) recomendou que as estatinas fossem descontinuadas na maioria das pacientes grávidas. No entanto, os médicos podem considerar o seu uso em pacientes com risco muito alto de eventos cardiovasculares durante a gravidez, como aquelas com HF ou historial de DCV. A amamentação ainda não é recomendada em pacientes que tomem estatinas, e os médicos são aconselhados a determinar se é melhor interromper temporariamente a terapia com estatinas durante a amamentação ou se, pelo contrário, é preferível interromper a amamentação (Food and Drug Administration, 2021).

Quanto às interações medicamentosas, a preocupação mais comum em relação a uma potencial interação prejudicial entre uma estatinas e outro fármaco é a lesão muscular induzida que pode levar a lesão renal aguda. Este risco é substancialmente maior em

pacientes polimedicados, particularmente aqueles medicados com fármacos que inibem a absorção ou o metabolismo das estatinas (por exemplo, pelo CYP3A4). Além disso, o uso frequente de um medicamento ou classe de medicamentos considerado independentemente um fator de risco para miopatia (ou seja, glicocorticoides, fibratos, daptomicina, zidovudina) pode aumentar ainda mais o risco de miopatia relacionada com as estatinas (Wiggins, *et al.*, 2016).

b. Inibidores da pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9 (PCSK9)

A PCSK9 é uma das diversas enzimas que constituem a família das pró-proteínas convertase e da qual fazem parte um total de nove membros distintos. Níveis elevados circulantes de PCSK9 estão associados ao aumento da LDL e a sua inibição produz benefícios clínicos, como reduções nas taxas de AVC ou EAM (Stein e Swergold, 2013).

Mecanismo de ação

Quanto às abordagens para inibir a PCSK9, os anticorpos são os mais utilizados. Estes têm-se revelado como uma das estratégias mais promissoras e eficazes para a inibição da degradação de LDL que a PCSK9 provoca. A PCSK9 é uma enzima codificada pelo gene PCSK9 e é produzida predominantemente no fígado. Liga-se ao recetor da LDL na superfície dos hepatócitos, levando à sua degradação. Os anticorpos para PCSK9 interferem com sua ligação ao LDL, levando a maior expressão de LDL hepático e menores níveis plasmáticos de LDL. Alirocumab e evolocumab são anticorpos monoclonais que se ligam ao PCSK9 plasmático, promovendo a sua degradação. Como resultado, menos PCSK9 livre está disponível no plasma para se ligar ao recetor de LDL (LDL-R). Como consequência direta, o fígado tem a capacidade de remover mais LDL da circulação, resultando em níveis plasmáticos mais baixos. Estes anticorpos são específicos para PCSK9 e não se ligam a outros membros da superfamília de enzimas PCSK (Figura 4) (Mullard, 2012).

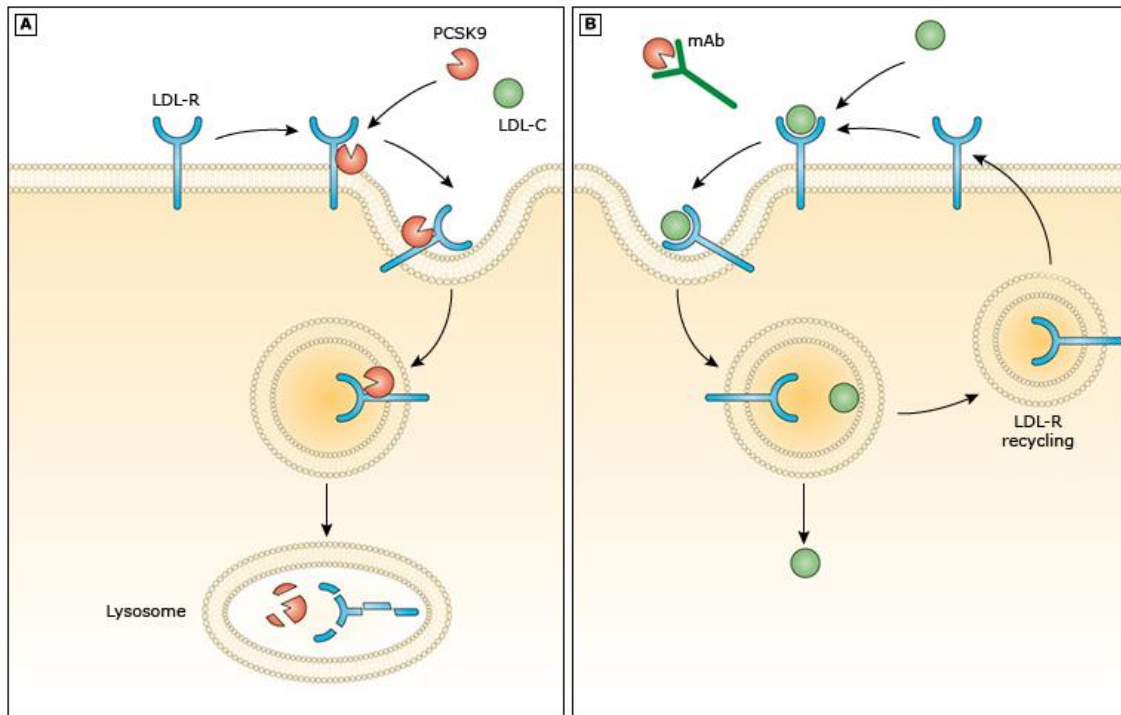


Figura 4: Mecanismo de ação dos inibidores de PCSK9. Adaptado de Mullard, 2012.

O silenciamento de genes, ou oligonucleótidos anti-sense (ASO), é outra estratégia para a inibição da PCSK9. Os ASO são pequenos análogos de ácidos nucleicos de cadeia simples (20 nucleótidos de comprimento), que uma vez introduzidos na célula se podem ligar diretamente, através de uma sequência complementar, ao mRNA. O segmento curto do ASO previne qualquer ligação não específica, não intencional a sequências de RNA e efeitos fora de alvo. Os ASO previnem assim a tradução do mRNA na proteína. Atualmente os avanços na tecnologia permitiram o design e síntese de ASO específicos de forma a serem estáveis contra enzimas hidrolisadoras. Este inovador mecanismo de resistência advém do uso de nucleótidos modificados quimicamente, metilfosfonato e fosfotioato (Nordestgaard, *et al.*, 2018).

Outra abordagem para inibir PCSK9 são os péptidos miméticos, que são inibidores competitivos desenhados para simular o domínio EGF-A de ligação ao LDL-R. O péptido sintético EGF-A liga-se ao LDL-R, inibindo a sua degradação, mediada pela PCSK9. Há ainda muitas dúvidas sobre este tipo de mecanismo, nomeadamente na sua seletividade e especificada em modular a atividade da PCSK9. Ainda assim, é uma estratégia promissora que tem vindo a ser investigada cada vez mais por parte dos cientistas (Pettersen e Fjellström, 2018).

Efeitos clínicos

Os anticorpos monoclonais PCSK9 são aprovados para uso no mundo inteiro. São altamente eficazes na redução do LDL, mas têm as desvantagens de exigir injeção subcutânea frequente (uma ou duas vezes por mês), para além de que é um fármaco de custo elevado. Os ensaios clínicos com pacientes indicaram uma alta taxa de satisfação com a terapia de injeção de PCSK9, com muito poucas reações no local da injeção (Kaufman, *et al.*, 2019).

Os benefícios dos anticorpos PCSK9 incluem:

- Uma redução no LDL de uma maneira dependente da dose, em até 70% (Roth, *et al.*, 2012);
- Uma redução nos níveis de lipoproteína (a) em 18 a 36%, níveis de triglicérides em 12 a 31% e um aumento no HDL de 5 a 9% (Tziomalos, 2017);
- Uma diminuição no volume percentual da placa aterosclerótica (Nicholls, *et al.*, 2016);
- Uma redução significativa (até 50%) no risco de evento cardiovascular (Robinson, *et al.*, 2015)

Um estudo de revisão, que englobou uma grande variedade de situações clínicas (HF; outra hipercolesterolemia; hipercolesterolemia intolerante às estatinas; terapia intensiva, não intensiva ou sem estatinas) descobriu que anti-PCSK9 reduziu o risco de mortalidade, mortalidade cardiovascular e EAM (Navarese, *et al.*, 2015).

Farmacologia

Os anticorpos PCSK9 ligam-se à PCSK9 rapidamente, resultando em nenhuma disponibilidade de PCSK9 livre por duas a três semanas após a administração do anticorpo. Quando a atividade da PCSK9 é suprimida, os hepatócitos reciclam e expressam uma proporção maior de recetores de LDL que o eliminam do plasma de maneira mais eficiente. Quando a supressão dos níveis de PCSK9 livre cai abaixo de 75 a 85%, ocorre o oposto e o LDL plasmático aumenta (Stein e Raal, 2014).

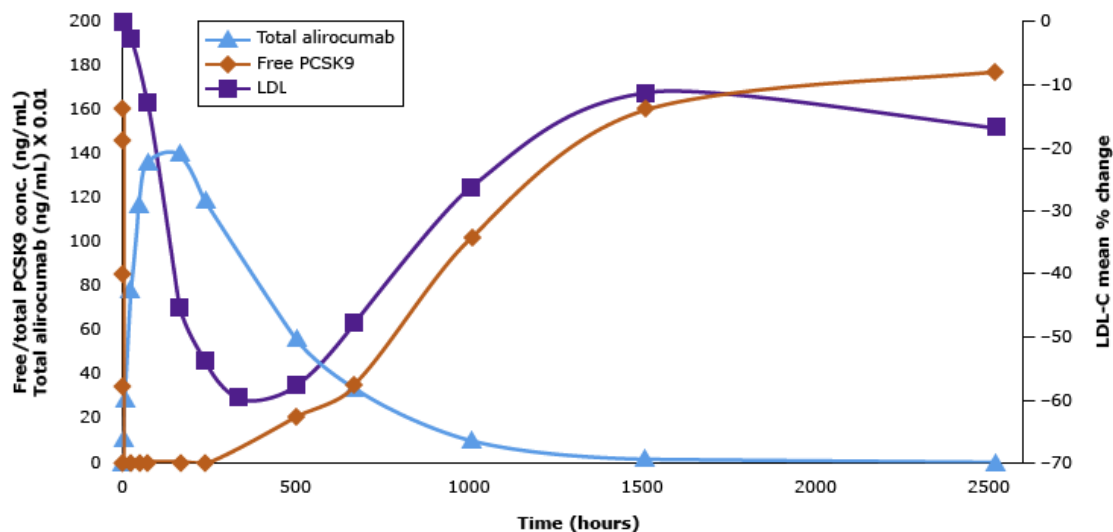


Figura 5: Níveis de PCSK9 livre e LDL quando da toma de medicação (neste caso alirocumab). Reitrado de Stein e Raal, 2014.

Após uma injeção subcutânea inicial de alirocumab ou evolocumab, a biodisponibilidade é de 85 e 72%, respetivamente. O volume aparente de distribuição de ambos os inibidores de PCSK9 é de aproximadamente 3,3 litros, sugerindo distribuição limitada nos tecidos. O início da inativação da enzima PCSK9 ocorre dentro de quatro a oito horas após a primeira injeção subcutânea de anticorpos monoclonais PCSK9 (Stein e Raal, 2014).

Como os anticorpos monoclonais não são eliminados pelos rins, mas sim eliminados através do sistema reticuloendotelial, não é esperada uma alteração significativa em doentes com compromisso renal. Uma análise populacional de estudos com evolocumab não sugeriu diferença na farmacocinética em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada em relação àqueles com função renal normal (Charytan, *et al.*, 2019).

O uso de estatinas está associado a níveis elevados da enzima PCSK9, que por sua vez, reduz a resposta à terapia com estatinas. A interação entre estatinas, PCSK9, LDL e o risco cardiovascular é influenciada por diversos fatores, tais como genética, estilo de vida, fatores ambientais, bem como terapias antidislipidémicas (Koren, *et al.*, 2019).

Efeitos secundários

Os inibidores de PCSK9 parecem ser bem tolerados pelos pacientes. Numa análise de dados de vários ensaios clínicos, a taxa geral de efeitos secundários com qualquer um dos inibidores de PCSK9 foi semelhante ao placebo. Reações locais no local da injeção que geralmente são leves (por exemplo, eritema, dor ou hematoma) estão entre os efeitos secundários mais relatados que ocorrem em 6 e 7 a 10% dos pacientes tratados com evolocumab e alirocumab, respetivamente. Os inibidores de PCSK9 não parecem causar toxicidade muscular ou elevação das enzimas hepáticas (Zhang, *et al.*, 2015).

Os ensaios clínicos deste fármaco avaliaram a segurança até quase cinco anos após o tratamento e efeitos secundários graves raramente foram reportados (Sabatine, *et al.*, 2017). Reações de hipersensibilidade, como erupção cutânea, prurido e urticária, ocorreram com inibidores de PCSK9. Foram descritas reações alérgicas graves, raramente incluindo eczema, urticária grave e vasculite de hipersensibilidade. No entanto, a perda consistente da eficácia de redução do LDL não foi observada (Deshmukh, *et al.*, 2019).

Alguns estudos relataram um aumentopouco significativo (menos de 1%) nos sintomas neurocognitivos em pacientes em uso de evolocumab em comparação com placebo (Sabatine, *et al.*, 2017).

Há evidências de que o PCSK9 pode influenciar a capacidade do Vírus da Hepatite C de provocar uma infeção, pois desregula os recetores de entrada do próprio vírus. Teoricamente, os anticorpos PCSK9 podem aumentar a entrada do VHC no fígado por meio da regulação positiva dos recetores de LDL nos hepatócitos. No entanto, estudos adicionais são necessários para confirmar esta teoria (Labonté, *et al.*, 2009).

O fígado é o órgão responsável pela síntese de ácidos biliares a partir do colesterol. Como resultado da maior captação de colesterol por meio dos recetores de LDL (regulado positivamente pelos anticorpos PCSK9), o fígado produz mais ácidos biliares. As investigações demonstraram que níveis elevados de ácidos biliares no intestino estão associados ao cancro colorretal. Apesar de nenhuma anormalidade do cólon ter sido até ao momento encontrada em estudos de toxicidade com evolocumab e alirocumab, é certamente necessário mais estudos para comprovar este efeito secundário (Food and Drug Administration, 2015).

Administração

Os anticorpos PCSK9 alirocumab e evolocumab estão disponíveis em solução estéril, de uso único e sem conservantes para injeção subcutânea numa seringa ou caneta. Pode ser injetado na parte superior do braço ou perna ou no abdómen (Food and Drug Administration, 2015; Raal, *et al.*, 2015).

Para hiperlipidemia primária ou prevenção secundária de eventos cardiovasculares, a posologia recomendada de evolocumab é de 140 mg por via subcutânea a cada duas semanas ou 420 mg uma vez por mês; ambas as doses são clinicamente equivalentes. Para HF, evolocumab é recomendando numa dose de 420 mg por via subcutânea uma vez ao mês. A dose pode ser aumentada após 12 semanas de tratamento para 420 mg por via subcutânea uma vez a cada duas semanas se uma resposta clinicamente significativa não for alcançada (Raal, *et al.*, 2015).

c. Inibidores da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP)

Os inibidores da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP – “Cholesteryl Ester Transfer Protein”) provaram ser eficazes na redução de LDL e no aumento de HDL. A CETP, também chamada de proteína de transferência de lipídio plasmático, é uma proteína plasmática que facilita o transporte de ésteres de colesterol e triglicerídeos entre as lipoproteínas. A CETP capta os VLDL ou quilomicras e troca por ésteres de HDL e vice-versa. Outra função da CETP é a troca de triglicerídeos por ésteres de colesterol e vice-versa (Mohammadpour e Akhlaghi, 2013).

As variações genéticas nas proteínas que codificam a CETP foram associadas a colesterol HDL mais alto (22,6 mg/dL), colesterol LDL mais baixo (-12,2 mg/dL), triglicerídeos mais baixos (-6,3 mg/dL) e um risco reduzido de doença cardíaca coronária numa análise de 58.469 participantes (Nomura, *et al.*, 2017).

Estrutura

A CETP é um dímero de dois domínios, em que cada domínio consiste num núcleo de 6 elementos: 4 folhas beta formando uma hélice estendida e 2 elementos de flanco que incluem uma hélice alfa. As folhas envolvem as hélices para produzir um cilindro de 6 x 2,5 x 2,5 nm. O CETP contém dois desses domínios que interagem frente a frente por meio de uma interface composta por 6 folhas beta. A mesma dobra é compartilhada por proteínas indutoras de permeabilidade bacteriana e proteínas de transferência de fosfolípidos (Qiu, *et al.*, 2007).

Mecanismo de ação

A CETP reduz os níveis circulantes de HDL ao transferi-lo para lipoproteínas maiores, como quilomicras, VLDL e LDL, em troca de triglicerídeos. Inibir esta proteína pode levar a um aumento de HDL circulante e reduzir assim o risco de uma doença cardiovascular ou outras complicações de saúde associadas (Huggins, Charolidi e Cockeril, 2015).

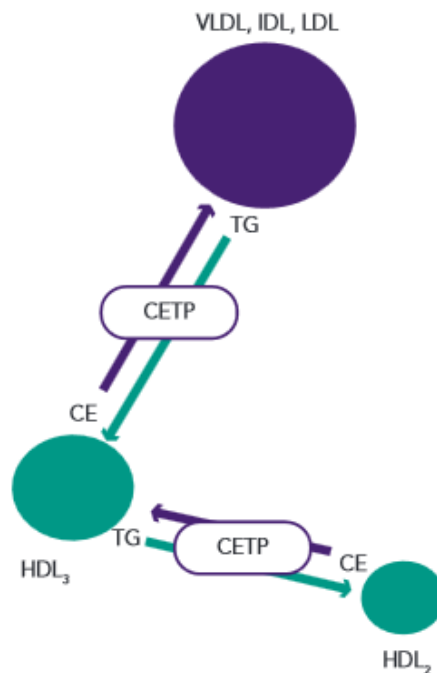


Figura 6: A CETP regula a troca do colesterol para triglicerídeos entre as partículas HDL, levando a uma nova partícula HDL remodelada (HDL2) e VLDL, IDL e LDL. Retirado de Huggins, Charolidi e Cockeril, 2015.

Como a CETP é a proteína responsável pela transferência do colesterol esterificado das HDL para as VLDL, IDL, LDL e para os remanescentes dos quilomicras, e uma mutação funcional no gene desta proteína poderia levar a uma diminuição deste transporte de colesterol, aumentando os níveis plasmáticos de HDL (Mohammadpour e Akhlaghi, 2013).

Tipos de inibidores, Farmacologia e Efeitos clínicos

Como o HDL pode aliviar a aterosclerose e outras DCV, a inibição farmacológica da CETP está atualmente a ser estudada como um método para melhorar os níveis de HDL. Torcetrapib, dalcetrapib, anacetrapib e evacetrapib (Figura 7) são os tipos de inibidores de CETP mais estudados pelos investigadores, e aumentam significativamente os níveis de colesterol HDL (Mohammadpour e Akhlaghi, 2013).

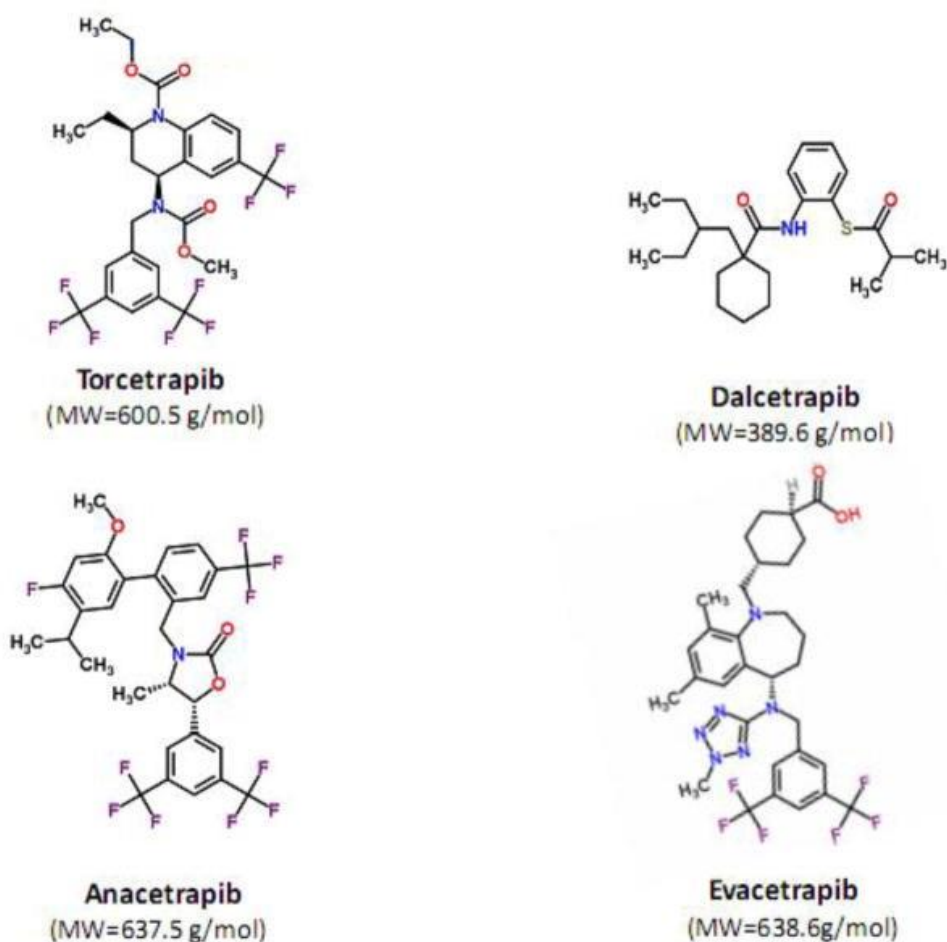


Figura 7: Estrutura química dos inibidores de CETP e a sua respetiva massa molecular. Retirado de Mohammadpour e Akhlaghi, 2013.

O torcetrapib foi originalmente desenvolvido pela Pfizer e testado em estudos clínicos de Fase 3 até que seu desenvolvimento foi interrompido. O torcetrapib liga-se à CETP com estequiometria 1:1, inibindo as vias de transferência de colesterol heterotípicas e homotípicas. Estudos clínicos também mostraram que o torcetrapib pode aumentar ligeiramente as vias de transporte reverso do colesterol (Mohammadpour e Akhlaghi, 2013; Shinkai, 2012).

A toma de torcetrapib consiste numa dose de 120 mg. Após 6 horas da toma, a concentração do fármaco atinge o máximo e a sua eliminação demora quase 400 horas (Shinkai, 2012).

No estudo com mais de 15.000 pacientes, um aumento significativo de HDL (72%) e um declínio de LDL (25%) foram observados após 12 meses de terapia com torcetrapib. No entanto, o estudo foi interrompido precocemente porque, num acompanhamento médio de 550 dias, a terapia com torcetrapib foi associada a um aumento significativo no risco de eventos cardiovasculares (Barter, *et al.*, 2007).

O dalcetrapib é um pró-fármaco de tioéster com uma estrutura distinta de outros inibidores da CETP. É hidrolisado por esterases e lipases não específicas no meio biológico para gerar uma forma tiol farmacologicamente ativa. Também modula a atividade da CETP pela formação de uma ligação dissulfeto no resíduo de citosina e indução de uma mudança conformacional nesta proteína (Mohammadpour e Akhlaghi, 2013). É bem tolerado e exhibe farmacocinética proporcional à dose de até 4.500 mg/dia. O dalcetrapib é rapidamente hidrolisado para gerar dalcetrapib-tiol que é farmacologicamente ativo. O dalcetrapib-tiol liga-se covalentemente à CETP e a outras proteínas plasmáticas, mas o composto tem uma meia-vida relativamente curta, gerando assim uma mudança relativamente transitória na atividade da CETP (Derks, *et al.*, 2011).

O dalcetrapib foi investigado em vários estudos de variação de dose. Todos os ensaios clínicos do medicamento foram interrompidos devido à ausência de eficácia clinicamente significativa na análise provisória. Por exemplo, um dos ensaios designou 15.871 pacientes com problemas cardiovasculares para receber dalcetrapib ou placebo. O ensaio foi encerrado precocemente, quando 71% do número total de participantes relatou efeitos secundários. Embora o dalcetrapib tenha aumentado o colesterol HDL em comparação

com o placebo, não houve diferença significativa entre os dois grupos (8,3 versus 8,0%) (Schwartz, *et al.*, 2012).

O evacetrapib é um inibidor da CETP com uma estrutura e mecanismo de ação semelhantes ao torcetrapib. No entanto, o mecanismo subjacente do efeito do evacetrapib no transporte de colesterol ainda não foi completamente esclarecido (Shinkai, 2012). Quanto à sua farmacocinética, atualmente, não há informações disponíveis na literatura publicada sobre esta (Mohammadpour e Akhlaghi, 2013).

A eficácia e segurança do evacetrapib foram avaliadas num estudo clínico de Fase 2, que envolveu 398 pacientes com dislipidemia, com níveis elevados de LDL ou baixos níveis de HDL. Evacetrapib foi administrado isoladamente ou em combinação com estatinas. Os pacientes foram selecionados para receber evacetrapib em doses de 30, 100 e 500 mg por dia ou placebo por 3 meses. Além disso, o efeito de 100 mg de evacetrapib por dia foi avaliado em 239 pacientes que estavam também a tomar estatinas. Em comparação com o placebo, a terapia com evacetrapib reduziu os níveis de LDL em 14–36% e aumentou os níveis de HDL em 54–129% de maneira dependente da dose. A terapia de evacetrapib combinada com estatinas elevou as concentrações plasmáticas de HDL semelhantes à terapia com apenas evacetrapib. O estudo não reportou nenhum efeito secundário (Nicholls, *et al.*, 2011).

Apesar, disso em estudos de fase 3 não se verificou redução do risco cardiovascular nem da mortalidade com este fármaco, pelo que, também este inibidor não chegará ao mercado (Eyvazian e Frishman, 2017).

Semelhante ao torcetrapib, o anacetrapib inibe a transferência heterotípica e homotípica de colesterol. A inibição da transferência homotípica de colesterol por anacetrapib pode restringir a elevação do transporte reverso de colesterol mediado por HDL. No entanto, a importância clínica deste mecanismo não é clara. A absorção oral de anacetrapib é rápida e atinge a sua concentração máxima ao fim de 4 horas. A atividade da CETP é inibida em aproximadamente 80% em 24 horas após uma dose. Os valores da meia-vida de eliminação foram de 9 a 62 horas nos voluntários em jejum e 42-83 horas nos voluntários que já tinham tomado uma refeição (Mohammadpour e Akhlaghi, 2013).

A eficácia da anacetrapib foi demonstrada em dois ensaios clínicos para reduzir significativamente LDL em cerca de 40% e aumentar HDL em mais de 130% sem causar

um aumento significativo na pressão arterial sistólica, como foi visto com o torcetrapib. Num estudo com 1.623 pacientes a toma de anacetrapib, em comparação com o placebo, foi associado a um nível significativamente mais baixo de LDL e um nível significativamente mais alto de HDL (Cannon, *et al.*, 2010).

Num outro ensaio com 30.449 adultos com doença vascular aterosclerótica e que tinham colesterol LDL médio de 61 mg/dL e nível de colesterol HDL médio de 40 mg/dL foram designados aleatoriamente para receber 100 mg de anacetrapib uma vez ao dia ou placebo. Durante o acompanhamento médio de 4 anos, os problemas cardiovasculares ocorreram com menos frequência no grupo de anacetrapib (10,8 contra 11,8%). A magnitude e direção da mudança no colesterol LDL e colesterol HDL foram consistentes com estudos anteriores (Bowman, *et al.*, 2017).

A inibição da via CETP continua a ser um mecanismo promissor para tratar problemas relacionados com o aumento de LDL. No entanto, o fracasso de três dos inibidores, torcetrapib, dalcetrapib e evacetrapib questiona o futuro desta classe de medicamentos. Apesar do aparente sucesso do anacetrapib na redução do risco cardiovascular e da mortalidade, este parece induzir uma excessiva acumulação de lípidos no tecido adiposo. Este fármaco pode manter-se preservado nos adipócitos, podendo ser detetado em circulação até 3 anos após a sua administração. Este é provavelmente, um dos motivos pelos quais a sua aprovação não se verificou (Sue t *al.*, 2020).

d. Inibidor da proteína de transferência de triglicerídeos microssomal

A proteína de transferência de triglicerídeo microssomal (do inglês *Triglyceride Transfer protein*, MTP) foi identificada pela primeira vez como a principal proteína celular capaz de transferir lípidos neutros entre as vesículas da membrana (Wetterau, *et al.*, 1992). A MTP é essencial para a biossíntese de lipoproteínas ricas em triglicerídeos contendo apolipoproteína B (apoB). Também desempenha um papel fundamental na biossíntese de CD1, moléculas dos glicolípidos, bem como na regulação da biossíntese de ésteres de colesterol (Di Leo, *et al.*, 2005).

Mecanismo de ação

A MTP exibe uma preferência significativa pela transferência de lípidos neutros (triglicéridos e ésteres de colesterol) em comparação aos fosfolípidos. Foi encontrada no retículo endoplasmático e contém duas subunidades, a P de aproximadamente 58 kDa e a subunidade M maior de aproximadamente 97 kDa. Visto que esta proteína é essencial na transferência de triglicéridos para a criação das lipoproteínas apoB, interfere também na produção de quilomicra e VLDL nos enterócitos e hepatócitos. Ao inibir a MTP os valores plasmáticos de todas as frações de lipoproteínas diminuem, sendo que o único inibidor aprovado para tal é a lomitapida (Di Leo, *et al.*, 2005; Berberich e Hegele, 2017).

Efeitos clínicos

A lomitapida tem sido testada sobretudo em HF, visto atuar na redução do metabolismo de LDL. Num estudo, em 29 indivíduos com esta doença, a terapia com lomitapida resultou numa redução do LDL em 50% e triglicéridos em 45%, em 26 semanas de tratamento (Cuchel, *et al.*, 2013).

A eficácia e a segurança da inibição da MTP com a lomitapida foram avaliadas em três pequenos estudos clínicos:

- Num estudo de seis pacientes com HF, a lomitapida (em doses variadas entre 0,03 e 1,0 mg por quilograma de peso corporal por dia) diminuiu o LDL em 51% e a apolipoproteína B em 56%. Os pacientes deste estudo tinham HF homocitótica, ou seja, apenas têm um gene que herdaram dos progenitores, desta doença (Cuchel, *et al.*, 2007);
- Outro estudo levou em consideração os efeitos colaterais da lomitapida. Neste ensaio, 84 pacientes com hipercolesterolemia moderada (LDL a 130 a 250 mg/dL) foram aleatoriamente designados para ezetimiba, doses crescentes de lomitapida (5, 7,5 e 10 mg por dia), ou ezetimiba mais doses crescentes de lomitapida. Após 12 semanas, o LDL foi reduzido em 20, 30 (com 10 mg de lomitapida) e 46% nos três grupos, respetivamente. A lomitapida também reduziu o HDL em 6% e a apolipoproteína B em 24% nos pacientes (Samaha, *et al.*, 2008);

- Pacientes com HF homozigótica com mais de 18 anos foram tratados com lomitapida numa dose média de 40 mg por dia. A maioria dos pacientes recebeu altas doses de estatinas e 18 pacientes foram submetidos a aférese regular. Após 26 semanas de terapia, o LDL foi reduzido em aproximadamente 50% em relação aos valores normais (de 336 para 166 mg/dL) (Cuchel, *et al.*, 2013).

-

Farmacologia

A biodisponibilidade oral da lomitapida é de aproximadamente 7%, atingindo uma concentração plasmática máxima ao fim de 6 horas após a administração. O tempo de semi-vida é de 39,7 horas e um terço da eliminação é feita sob a forma de metabolito por via renal e 53% por via fecal. Os metabolitos da lomitapida não são biologicamente ativos (Di Leo, *et al.*, 2005).

Efeitos secundários

Em dezembro de 2012, a FDA dos Estados Unidos aprovou o uso da lomitapida para pacientes com HF, uma doença hereditária rara, que afeta um em um milhão de indivíduos (Food and Drug Administration, 2012). As informações da lomitapida trazem um aviso na caixa sobre um sério risco de toxicidade hepática, pois o seu uso está associado a anormalidades nas enzimas hepáticas. A lomitapida pode ser embriotóxica; mulheres em período fértil devem ter um teste de gravidez negativo antes de iniciar o tratamento e usar métodos anticoncepcionais eficazes durante o mesmo. O medicamento também está associado ao risco de diarreia grave. Este evento adverso pode ser mitigado pela adesão a uma dieta estrita com baixo teor de gordura. Outros efeitos secundários reportados foram náuseas, aumento da frequência de defecções e desconforto abdominal (Cuchel, *et al.*, 2007; Samaha, *et al.*, 2008).

e. Inibidores da síntese de apolipoproteína B (Mipomersen)

Compreender as principais funções das diferentes apolipoproteínas é importante clinicamente, porque certos defeitos no metabolismo da apolipoproteína levam a anormalidades na concentração de lípidos no corpo humano (Dominiczak e Caslake, 2011).

As lipoproteínas atuam como mediadores do metabolismo lipoproteico, exercendo a sua função como cofatores para enzimas envolvidas no metabolismo e como ligandos para os diferentes recetores celulares. As apolipoproteínas são identificadas entre si através da sua função e peso molecular (Rifai, Warnick e Dominiczak, 1997).

A apolipoproteína B apresenta duas isoformas – apoB48 e a apoB100. Ambas têm peso molecular e tamanho diferente, sendo que também são sintetizadas em locais diferentes. A apoB48 é sintetizada no intestino e encontra-se apenas nas quilomicras; já a apoB100 é sintetizada no fígado e encontra-se presente nas VLDL e nas LDL. No caso desta última, a apoB100 tem um papel muito importante, pois é responsável pela ligação das LDL aos recetores celulares e, conseqüentemente, pela sua entrada nas células, em especial nos hepatócitos (Dominiczak e Caslake, 2011; Rifai, Warnick e Dominiczak, 1997).

A secreção de VLDL requer a síntese de (apoB) e entrega mediada pela MTP. Tanto a apoB quanto a MTP são alvos lógicos para mecanismo de inibição e portanto, para tratamentos de prevenção de DCV por meio da redução da formação e secreção de LDL. Mipomersen é um oligonucleótido antisense (ASO) contra apoB, que foi aprovado para o tratamento de pacientes com HF homozigótica e é eficaz na redução dos níveis plasmáticos de apoB e conseqüentemente LDL (Wong e Goldberg, 2014).

Mecanismo de ação

Uma abordagem alternativa para reduzir a secreção de VLDL é inibir a apoB através do uso de oligonucleótidos que são complementares a esta, ou seja, através de um ASO. A maioria dos ASOs têm aproximadamente 20 nucleótidos de comprimento, de modo a minimizar o alvo não intencional. Uma vez dentro da célula, os ASOs ligam-se fortemente por hibridização às sequências complementares e assim, inibem a expressão genética por vários mecanismos. Os ASOs ligados ao RNA podem ativar uma enzima de clivagem,

que degrada especificamente o RNA, inibindo o processo de tradução ribossomal ou impedindo a maturação do mRNA (Thomas e Ginsber, 2010).

Efeitos clínicos

Vários estudos na literatura comprovaram os efeitos benéficos de mipomersen em pacientes com elevadas concentrações de LDL. Num dos estudos, 51 pacientes com 12 anos de idade e mais velhos receberam 200 mg de mipomersen uma vez por semana, para além de também terem sido orientados sobre mudanças alimentares no estilo de vida. Os pacientes eram excluídos do estudo se tivessem eventos cardiovasculares significativos dentro de 12 semanas. De 51 pacientes, 45 completaram o estudo em 26 semanas e a média de idade dos pacientes foi de 31,3 anos. No início do estudo, os níveis médios de LDL eram 11,4 mmol/L e 10,4 mmol/L nos grupos mipomersen e placebo, respectivamente. As alterações percentuais médias nos níveis de LDL desde o início foram de -24,7% com mipomersen e -3,3% com placebo. As alterações percentuais nos níveis de apo B, TC, HDL, triglicerídeos, lipoproteína a e VLDL também foram significativamente maiores nos pacientes com mipomersen do que nos pacientes com placebo (Raal, *et al.*, 2010).

Um outro estudo também comparou o efeito de mipomersen com o placebo em 58 pacientes com hipercolesterolemia grave. Durante 26 semanas, os pacientes receberam 200 mg de mipomersen semanalmente ou placebo. Os pacientes elegíveis deveriam ter 18 anos de idade ou mais com níveis de LDL de 300 mg/dL (7,8 mmol/L) ou mais, ou níveis de LDL de 200 mg/dL (5,1 mmol/L) ou mais com historial de doenças cardíacas. Os pacientes também tinham um peso estável e seguiam uma dieta com baixo teor de gordura. Quarenta e cinco dos 58 pacientes completaram o estudo e foram excluídos do estudo os pacientes que tivessem eventos cardiovasculares significativos. A média de idade foi de 50,5 anos. Os níveis médios de LDL foram 7,2 mmol/L com mipomersen e 6,5 mmol/L com placebo. As alterações percentuais médias nos níveis de LDL desde o início foram -35,9% com mipomersen e 12,5% com placebo. Os efeitos benéficos do mipomersen também foram observados relativamente a apo B, triglicerídeos, lipoproteína a e VLDL-C, mas não para HDL (McGowan, *et al.*, 2013).

Farmacologia

As propriedades de mipomersen foram avaliadas em dois estudos diferentes. Num dos estudos, 15 pacientes receberam inicialmente infusões intravenosas de mipomersen ao longo de uma semana, seguido de três doses subcutâneas uma vez por semana variando de 50 a 400 mg. Os pacientes foram observados por um período máximo de 12 semanas ou até 90% ou mais dos níveis de triglicéridos retornarem ao valor normal. Os investigadores reportaram um aumento dependente da dose nas concentrações de mipomersen. A concentração plasmática máxima variou entre 1 e 21,5 mcg/mL e 1 a 2,7 mcg/mL. A eliminação do fármaco foi dependente da dose, variando de 23 ± 1 dias a 31 ± 11 dias (Kastelein, *et al.*, 2006).

Noutro estudo, 16 pacientes receberam mipomersen 50 ou 200 mg a cada duas semanas durante 13 semanas. As concentrações mínimas foram obtidas a cada sete dias e variaram entre 8 ng/mL (para aqueles que receberam 50 mg por semana) e 51 ng/mL (para aqueles que receberam 400 mg por semana). Para doses entre 100 e 300 mg, a concentração plasmática máxima média variou de 1,2 a 4,3 mcg /mL. O tempo médio para atingir concentração plasmática máxima variou entre 3,4 e 4 horas, com uma meia-vida do fármaco entre 46 e 48 dias (Akdin, *et al.*, 2011).

Efeitos secundários

Os efeitos secundários mais comuns relatados nos estudos foram reações no local da injeção, como eritema, prurido e dor (Thomas e Ginsber, 2010). Também houve relatos de sintomas semelhantes aos da gripe, como fadiga, calafrios, mal-estar, mialgia e artralgia. Outros sintomas reportados são dor de cabeça, tontura, gripe, nasofaringite, tosse, fadiga muscular, dor nas costas, dor nas extremidades, dor no peito, náuseas, constipação, diarreia, dor abdominal, dor abdominal, infeção do trato respiratório e infeção do trato urinário (Fogacci, *et al.*, 2019).

Outros sintomas relacionados com mipomersen mais graves incluem enfarte, doença arterial coronariana, angina de peito, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral (Wong e Goldberg, 2014; Thomas e Ginsber, 2010).

Em suma, a literatura demonstra os efeitos positivos do mipomersen no perfil lipídico, mas também enfatiza os múltiplos efeitos adversos exercidos pelo mipomersen com incerteza quanto aos efeitos de longo prazo, como risco de lesão hepática. Além disso, os inibidores PCSK9 e as estatinas parecem ser a escolha primária dos médicos.

v. Monitorização dos pacientes após terapêutica

Apesar dos valores elevados de LDL significarem um grave risco para a saúde, há poucas evidências que sugiram que a intensificação da medicação forneça benefícios (Ritchie, *et al.*, 2010). No entanto, como alguns pacientes correm um risco muito alto de um evento de DCV, os médicos sugerem a intensificação da terapia com estatinas.

A medição do LDL não requer jejum na maioria dos casos. No entanto, em pacientes que tiveram elevações anteriores significativas de triglicédeos sem jejum, a análise de LDL em jejum deve ser obtida (Jesus, 2011)

Nos pacientes de maior risco, onde a terapia com estatinas não é possível, o tratamento com um inibidor de PCSK9 ou ezetimiba é uma opção. São necessários mais estudos para comprovar a eficácia destes medicamentos, no entanto, à medida que informações adicionais se tornam disponíveis sobre a segurança a longo prazo, mais pacientes podem tornar-se elegíveis para tal tratamento (Frontini, *et al.*, 2007; Nissen, *et al.*, 2016).

III. CONCLUSÃO

As dislipidemias são um dos principais fatores de risco das DCV, afetando milhões de pessoas em todo o mundo. As principais medidas não farmacológicas para travar esta doença são a alteração do estilo de vida, bem como uma dieta apropriada. Contudo, em diversos casos, não há uma redução eficaz dos níveis de lípidos, sendo necessário recorrer à terapêutica farmacológica. O medicamento é a tecnologia de saúde mais usada nos sistemas de combate à doença e é uma ajuda preciosa na prevenção dos eventos cardiovasculares.

Os fármacos mais utilizados a nível mundial no tratamento e prevenção das dislipidemias são as estatinas. Vários estudos comprovam a sua eficácia na diminuição dos níveis plasmáticos de colesterol e são um fármaco bem tolerado pelos pacientes. Os seus efeitos secundários, como efeitos gastrointestinais, flatulência, dor abdominal, diarreia, vómitos ou náuseas, cefaleias, miopatia e hepatotoxicidade levaram os investigadores a procurarem alternativas. Assim, surgiu a necessidade de desenvolver novas estratégias de combate às dislipidemias que possam atuar por mecanismos de ação distintos e com menos efeitos secundários.

Uma das novas estratégias foca-se nos anticorpos monoclonais para a inibição da PCSK9. Esta terapêutica é a mais avançada na atualidade, revelando grande eficácia e apresentando ainda grande margem de segurança. Face aos resultados apresentados até ao momento pelos anticorpos monoclonais, tem surgido também grande interesse noutras patologias como obesidade, diabetes, inflamação, hipertensão e disfunção endotelial. No entanto, são necessários mais estudos que possam caracterizar de forma adequada os possíveis efeitos benéficos inerentes à inibição da PCSK9 com anticorpos monoclonais.

Outra estratégia inovadora foca-se na inibição da proteína de transferência de éster de colesterol. Vários estudos clínicos comprovaram a eficácia desta inibição, confirmando uma redução significativa no LDL e um aumento dos níveis de HDL. Para além disso, os níveis de apoB e VLDL também são reduzidos após a terapia. Mais ensaios clínicos são necessários para estudar os efeitos secundários e o mecanismo de ação desta nova estratégia.

Para pacientes com HF, um dos fármacos existentes no mercado, recomendado pelos médicos, é Lomitapida. Este fármaco é um inibidor da proteína de transferência de triglicerídeos microssomal (MTP). A literatura comprova a eficácia deste na redução da LDL. Outro fármaco recomendado é o mipomersen, um inibidor da síntese de apolipoproteína B, cujos ensaios clínicos também demonstraram a sua eficácia na redução dos níveis de LDL.

É importante reconhecer que o objetivo principal do tratamento das dislipidemias é reduzir os eventos cardiovasculares e que a dislipidemia é apenas um dos vários fatores de risco que contribui para estes eventos. Através da redução dos níveis de LDL com fármacos, um estilo de vida ativo e uma alimentação mais equilibrada, o risco de DCV decresce drasticamente. Os novos fármacos referidos anteriormente são uma alternativa, mas mais ensaios clínicos são necessários. A literatura dispõe de vários estudos, observacionais ou retrospectivos, que têm várias limitações. É possível observar que as populações estudadas são pouco heterogêneas ou, em alguns casos, pouco numerosas. Os resultados têm que ser estudados cuidadosamente, de forma a serem tecidas conclusões certas e a que não se estabeleça associações por casualidade.

Em suma, o desenvolvimento de novos fármacos anti-dislipidémicos vem trazer uma nova perspectiva sobre o tratamento das dislipidemias, revelando-se essencial na prevenção da aterosclerose e das suas possíveis consequências, sobretudo em utentes que não respondem às terapias mais comuns.

BIBLIOGRAFIA

Akdim, F., Tribble, D., Flaim, J., Yu, R., Su, J., Geary, R., e Kastelein, J. (2011). Efficacy of apolipoprotein B synthesis inhibition in subjects with mild-to-moderate hyperlipidaemia. *European Heart Journal*, 32(21), 2650–2659.

Attaei, M. W., Joseph, P., Rosengren, A., Chow, C., Rangarajan, S., Lear, S., e Yusuf, S. (2020). Variations between women and men in risk factors, treatments, cardiovascular disease incidence, and death in 27 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet*, 396(10244), 97-109.

Balder, J. W., de Vries, J., Nolte, I., Lansberg, P., Kuivenhoven, J., e Kamphuisen, P. (2017). Lipid and lipoprotein reference values from 133,450 Dutch Lifelines participants: Age- and gender-specific baseline lipid values and percentiles. *Journal of Clinical Lipidology*, 11(4), 1055-1064.

Barroso, T. A., Marins, L. B., Alves, R., Gonçalves, A. C., Barroso, S. G., e Rocha, G. D. (2017). Association of Central Obesity with The Incidence of Cardiovascular Diseases and Risk Factors. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 30(5), 416-424.

Barter, P. J., Caulfield, M., Eriksson, M., Grundy, S. M., Kastelein, J. J., Komajda, M., e Brewer, B. (2007). Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *New England Journal of Medicine*, 357(21), 2109-2122.

Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., e Subcommittee, A. H. (2019). Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 139(10), e56-e528.

Berberich, A., e Hegele, R. A. (2017). Lomitapide for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 18(12), 1261-8.

Björnsson, E., Jacobsen, E., e Kalaitzakis, E. (2012). Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *Journal of Hepatology*, 56(2), 374-380.

Bourbon, M., Alves, A., e Rato, Q. (2019). *Prevalência de fatores de risco cardiovascular na população portuguesa*. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge.

Bowman, L., Hopewell, J. C., Chen, F., Wallendszus, K., Stevens, W., e Collins, R. (2017). Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *New England Journal of Medicine*, 377(13), 1217-1227.

Cannon, C. P., Shah, S., Dansky, H. M., Davidson, M., Brinton, E. A., Gotto Jr, A. M., e Barter, P. (2010). Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *New England Journal of Medicine*, 363(25), 2406-2415.

Centers for Disease Control and Prevention. (2010). Prevalence of abnormal lipid levels among youths --- United States, 1999-2006. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 59(2), 29-33.

Charytan, D. M., Sabatine, M. S., Pedersen, T. R., Im, K., Park, J. G., Pineda, A. L., e Investigators., F. S. (2019). Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(23), 2961-2970.

Cicero, A. F., Landolfo, M., Ventura, F., e Borghi, C. (2019). Current pharmacotherapeutic options for primary dyslipidemia in adults. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(10), 1277-1288.

Cuchel, M., Bloedon, L. T., Szapary, P. O., Kolansky, D. M., Wolfe, M. L., Sarkis, A., e Rader, D. J. (2007). Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterol. *New England Journal of Medicine*, 356(2), 148-56.

Cuchel, M., Meagher, E. A., du Toit Theron, H., Blom, D. J., Marais, A. D., Hegele, R. A., e investigators., P. 3. (2013). Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *The Lancet*, 381(9860), 40-6.

Dai, S., Yang, Q., Yuan, K., Loustalot, F., Fang, J., Daniels, S., e Hong, Y. (2014). Non-high-density lipoprotein cholesterol: distribution and prevalence of high serum levels in children and adolescents: United States National Health and Nutrition Examination Surveys, 2005-2010. *The Journal of Pediatrics*, 164(2), 247-253.

Daniels, S., e Greer, F. (2008). Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*, 122(1), 198-208.

Derks, M., Anzures-Cabrera, J., Turnbull, L., e Phelan, M. (2011). Safety, tolerability and pharmacokinetics of dalcetrapib following single and multiple ascending doses in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I study. *Clinical Drug Investigation*, 31(5), 325-335.

Deshmukh, H., Narayanan, D., Papageorgiou, M., Holloway, Y., Ali, S., e Sathyapalan, T. (2019). PCSK9 inhibitors in familial hypercholesterolaemia: a real-world experience and a meta-analysis. *Brasilien Journal of Cardiology*, 26, 137-140.

Di Leo, E., Lancellotti, S., Penacchioni, J. Y., Cefalù, A. B., Averna, M., Pisciotta, L., e Tarugi, P. (2005). Mutations in MTP gene in abeta and hypobeta-lipoproteinemia. *Atherosclerosis*, 180(2), 311-8.

Direcção-geral de Saúde. (2015). Norma nº 005/2013 de 19/03/2013 atualizada 21/01/2015: Avaliação do Risco Cardiovascular SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). *Departamento da Qualidade na Saúde. Lisboa.*

Direcção-geral de Saúde. (2017). *Norma nº 019/2011 atualizada a 11/05/2017 Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto.* Direcção Geral de Saúde.

Dominiczak, M., e Caslake, M. (2011). Apolipoproteins: metabolic role and clinical biochemistry applications. *Annals of Clinical Biochemistry*, 48(6), 498-515.

Eyvazian, V. A., & Frishman, W. H. (2017). Evacetrapib: another CETP inhibitor for dyslipidemia with no clinical benefit. *Cardiology in review*, 25(2), 43-52.

Feingold, K., e Grunfeld, C. (2012). Lipids: a key player in the battle between the host and microorganisms. *Journal of Lipid Research*, 53(12), 2487–2489.

Feingold, K., Anawalt, B., e Boyce, A. (2021). *Introduction to Lipids and Lipoproteins.* South Dartmouth (MA): Endotext.

Fogacci, F., Ferri, N., Toth, P. P., Ruscica, M., Corsini, A., e Cicero, A. F. (2019). Efficacy and Safety of Mipomersen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs*, 79(7), 751-766.

Food and Drug Administration. (2012). *JUXTAPID safely and effectively*. Food and Drug Administration. Obtido de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203858s000lbl.pdf

Food and Drug Administration. (2015). *Clinical review PRALUENT (Alirocumab)*. Food and Drug Administration. Obtido de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125559orig1s000medr.pdf

Food and Drug Administration. (2021). *FDA requests removal of strongest warning against using cholesterol-lowering statins during pregnancy; still advises most pregnant patients should stop taking statins*. Food and Drug Administration. Obtido de <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requests-removal-strongest-warning-against-using-cholesterol-lowering-statins-during-pregnancy>

Freedman, D. S., Wang, Y. C., Dietz, W. H., Xu, J. H., Srinivasan, S. R., e Berenson, G. S. (2010). Changes and variability in high levels of low-density lipoprotein cholesterol among children. *Pediatrics*, 126(2), 266-273.

Frontini, M. G., Srinivasan, S. R., Xu, J., Tang, R., Bond, M., e Berenson, G. (2007). Utility of non-high-density lipoprotein cholesterol versus other lipoprotein measures in detecting subclinical atherosclerosis in young adults (The Bogalusa Heart Study). *The American Journal of Cardiology*, 100(1), 64-68.

Goldstein, J., e Brown, M. (2015). A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*, 161(1), 161-172.

Grundy, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., Beam, C., Birtcher, K. K., Blumenthal, R. S., e Yeboah, J. (2019). Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 139(25), e285-e350.

Gupta, A., Thompson, D., Whitehouse, A., Collier, T., Dahlof, B., Poulter, N., e Investigators., A. (2017). Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension p. *The Lancet*, 389(10088), 2473-2481.

Haney, E., Huffman, L., Bougatsos, C., Freeman, M., Steiner, R., e Nelson, H. (2007). Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics*, 120(1), e189-e214.

Huggins, C., Charolidi, G., e Cockeril, G. (2015). Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitors – Future Soon to be REVEALed. *European Cardiology Review*, 10(1), 64-7.

Istvan, E., e Deisenhofer, J. (2001). Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science*, 292(5519), 1160-1164.

Jesus, J. d. (2011). Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*, 128(Suppl 5), s213-s256.

Joliffe, C., e Janseen, I. (2006). Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents. *Circulation*, 114(10), 1056-1062.

Jones, P. H., Davidson, M. H., Stein, E. A., Bays, H. E., McKenney, J. M., Miller, E., e Group, S. S. (2003). Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses. *The American Journal of Cardiology*, 92(2), 152-160.

Joseph, P., Leong, D., McKee, M., Anand, S., Teo, T., Mente, A., e Yusuf, S. (2017). Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1. *Circulation Research*, 121(6), 677-694.

Kastelein, J. J., Wedel, M. K., Baker, B. F., Su, J., Bradley, J. D., Yu, R. Z., e Crooke, R. M. (2006). Potent reduction of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol by short-term administration of an antisense inhibitor of apolipoprotein B. *Circulation*, 114(16), 1729–1735.

Kaufman, T., Warden, B., Minnier, J., Miles, J., Duell, P., Purnell, J., . . . Shapiro, M. D. (2019). Application of PCSK9 Inhibitors in Practice. *Circulation Research*, 124(1), 32-37.

- Kidambi, S., e Patel, S. (2008). Cholesterol and non-cholesterol sterol transporters: ABCG5, ABCG8 and NPC1L1: a review. *Xenobiotica*, 38(7-8), 1119-1139.
- Kindel, T., Lee, D., e Tso, P. (2010). The mechanism of the formation and secretion of chylomicrons. *Atherosclerosis Supplements*, 11(1), 11-16.
- Koren, M., Sabatine, M., Giugliano, R., Langslet, G., Wiviott, S. D., Ruzza, A., e Raal, F. J. (2019). Long-Term Efficacy and Safety of Evolocumab in Patients With Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 74(17), 2132-2146.
- Kwan, G., Mayosi, B., Mocumbi, A., Miranda, J. J., Ezzati, M., Jain, Y., e Bukhman, G. (2016). Endemic cardiovascular diseases of the poorest billion. *Circulation*, 133(24), 2561-2575.
- Labonté, P., Begley, S., Guévin, C., Asselin, M. C., Nassoury, N., Mayer, G., e Seidah, N. G. (2009). PCSK9 impedes hepatitis C virus infection in vitro and modulates liver CD81 expression. *Hepatology*, 50(1), 17-24.
- Lucchi, T. (2021). Dyslipidemia and prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in the elderly. *Minerva Medica*.
- Mahmoud, I., e Sulaiman, N. (2019). Dyslipidaemia prevalence and associated risk factors in the United Arab Emirates: a population based study. *BMJ Open*, 9(11), e031969.
- McGill, H., McMahan, C., Herderick, E., e Tracy, R. (2000). Effects of coronary heart disease risk factors on atherosclerosis of selected regions of the aorta and right coronary artery. PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20(3), 836-845.
- McGowan, M., Tardif, J., Ceska, R., Burgess, L. J., Soran, H., Gouni-Berthold, I., e Chasan-Taber, S. (2013). Randomized, placebo-controlled trial of mipomersen in patients with severe hypercholesterolemia receiving maximally tolerated lipid-lowering therapy. *PLoS One.*, 7(11), e49006.

Michos, E., McEvoy, J. W., e Blumenthal, R. S. (2019). Lipid Management for the Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*, 381(16), 1557-1567.

Mohammadpour, A., e Akhlaghi, F. (2013). Future of Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP) inhibitors: A Pharmacological Perspective. *Clinical Pharmacokinetics*, 52(8), 615-626.

Mullard, A. (2012). Cholesterol-lowering blockbuster candidates speed into Phase III trials. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11(11), 817-819.

National Heart, Lung, e Blood Institute. (1980). *The Lipid Research Clinics Population Studies Data Book* (Vols. 80-157). National Heart, Lung, and Blood Institute. Lipid Metabolism-Atherogenesis Branch. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health.

Navarese, E., Kołodziejczak, M., Schulze, V., Gurbel, P. A., Tantry, U., Lin, Y., e Kelm, M. (2015). Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 163(1), 40-51.

NCD Risk Factor Collaboration. (2020). Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol. *Nature*, 582(7810), 70-77.

Nicholls, S., Brewer, H., Kastelein, J. J., Krueger, K. A., Wang, M. D., Shao, M., e Nissen, S. E. (2011). Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA*, 306(19), 2099-2109.

Nicholls, S., Puri, R., Anderson, T., Ballantyne, C. M., Cho, L., Kastelein, J. J., e Nissen, S. E. (2016). Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 316(22), 2373-2384.

Nissen, S., Stroes, E., Dent-Acosta, R. E., Rosenson, R. S., Lehman, S. J., Sattar, N., e Investigators, G.-3. (2016). Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 315(15), 1580-1590.

Nomura, A., Won, H. H., Khera, A. V., Takeuchi, F., Ito, K., McCarthy, S., e Kathiresan, S. (2017). Protein-Truncating Variants at the Cholesteryl Ester Transfer Protein Gene and Risk for Coronary Heart Disease. *Circulation Research*, 121(1), 81-88.

Nordestgaard, B., Nicholls, S., Langsted, S., Ray, K. K., e Tybjaerg-Hansen, A. (2018). Advances in lipid-lowering therapy through gene-silencing technologies. *Nature Reviews Cardiology*, 15(5), 261-272.

Patterson, R., Panter, J., Vamos, E. P., Cummins, S., Millett, C., e Lavery, A. A. (2020). Associations between commute mode and cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality, and cancer incidence, using linked Census data over 25 years in England and Wales: a cohort study. *The Lancet Planetary Health*, 4(5), e186-e194.

Perak, A., Ning, H., Kit, B., de Ferranti, S., Van Horn, L., Wilkins, J., e Lloyd-Jones, D. (2019). Trends in Levels of Lipids and Apolipoprotein B in US Youths Aged 6 to 19 Years, 1999-2016. *JAMA*, 321(19), 1895-1905.

Pettersen, D., e Fjellström, O. (2018). Small molecule modulators of PCSK9 – A literature and patent overview. *Bioorganic e Medicinal Chemistry Letters*, 28(7), 1155-1160.

Pirillo, A., Casula, M., Olmastroni, E., Norata, G. D., e Catapano, A. L. (2021). Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nature Reviews Cardiology*, 18(10), 689–700.

Qiu, X., Mistry, A., Ammirati, M., Chrnyk, B. A., Clark, R. W., Cong, Y., e Seddon, A. P. (2007). Crystal structure of cholesteryl ester transfer protein reveals a long tunnel and four bound lipid molecules. *Nature Structural e Molecular Biology*, 14(2), 106-113.

Raal, F. J., Santos, R. D., Blom, D. J., Marais, A. D., Charng, M. J., Cromwell, W. C., e Crooke, S. T. (2010). Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 375(9719), 998-1006.

Raal, F. J., Stein, E. A., Dufour, R., Turner, T., Civeira, F., Burgess, L., e Investigators, R.-2. (2015). PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 385(9965), 331-340.

Reiner, Z., Catapano, A. L., Backer, G., Graham, I., Taskinen, M., Wiklund, O., e Zamorano, J. L. (2016). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 32(14), 1769-1818.

Riaz, H., Khan, A. R., Khan, M. S., Rehman, K. A., Alansari, S. A., Gheyath, B., e Krasuski, R. A. (2007). Meta-analysis of Placebo-Controlled Randomized Controlled Trials on the Prevalence of Statin Intolerance. *The American Journal of Cardiology*, 120(5), 774-781.

Ridker, P., Pradhan, A., MacFadyen, J. G., Libby, P., e Glynn, R. J. (2012). Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *The Lancet*, 380(9841), 565-571.

Rifai, N., Warnick, G. R., e Dominiczak, M. H. (1997). *Apoproteins and lipoproteins in human plasma. Handbook of Lipoprotein Testing*. Washington: AACC Press.

Ritchie, S. K., Murphy, E. C., Ice, C., Cottrell, L. A., Minor, V., Elliott, E., e Neal, W. (2010). Universal versus targeted blood cholesterol screening among youth: The CARDIAC project. *Pediatrics*, 126(2), 260-265.

Robinson, J., Farnier, M., Krempf, M., Bergeron, J., Luc, G., Averna, M., e Kastelein, J. J. (2015). Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*, 372(16), 1489-1499.

Rosenson, R. S. (2003). Rosuvastatin: a new inhibitor of HMG-coA reductase for the treatment of dyslipidemia. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 1(4), 495-505.

Rosenson, R., e Brewer, H. (2015). New challenges for HDL-modifying therapies as a strategy to lower cardiovascular disease events in statin-treated patients. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 29(1), 1-3.

Rosenson, R., Baker, S. K., Jacobson, T. A., Kopecky, S. L., e Parker, B. A. (2014). An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *Journal of Clinical Lipidology*, 8(3), S58-S71.

Roth, E., McKenney, J., Hanotin, C., Asset, G., e Stein, E. (2012). Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*, 367(20), 1891-1900.

Roth, G., Johnson, C., Abajobir, A., Abd-Allah, F., Abera, S. F., Abyu, G., e Ukwaja, K. N. (2017). Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(1), 1-25.

Russo, M., Hoofnagle, J., Gu, J., Fontana, R., Barnhart, H., Kleiner, D., . . . Bonkovsky, H. L. (2014). Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network. *Hepatology*, 60(2), 679-686.

Sabatine, M., Giugliano, R. P., Keech, A. C., Honarpour, N., Wiviott, S. D., Murphy, S. A., e Pedersen, T. R. (2017). Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*, 376(18), 1713-1722.

Sacco, R., Roth, G., Reddy, K., Arnett, D. K., Bonita, R., Gaziano, T. A., e Zoghbi, W. A. (2016). The heart of 25 by 25: achieving the goal of reducing global and regional premature deaths from cardiovascular diseases and stroke: a modeling study from the American Heart Association and World Heart Federation. *Circulation*, 133(23), 674-690.

Samaha, F., McKenney, J., Bloedon, L., Sasiela, W., e Rader, D. (2008). Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 5(8), 497-55.

Sathiyakumar, V., Kapoor, K., Jones, S. R., Banach, M., Martin, S. S., e Toth, P. P. (2018). Novel Therapeutic Targets for Managing Dyslipidemia. *Trends in Pharmacological Sciences*, 39(8), 733-747.

Schmidt, K., Noureen, A., Kronenberg, F., e Utermann, G. (2016). Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *Journal of Lipid Research*, 57(8), 1339-1359.

Schwartz, G. G., Olsson, A. G., Abt, M., Ballantyne, C. M., Barter, P. J., Brumm, J., e Wright, R. S. (2012). Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *New England Journal of Medicine*, 367(22), 2089-2099.

Shinkai, H. (2012). Cholesteryl ester transfer-protein modulator and inhibitors and their potential for the treatment of cardiovascular diseases. *Vascular Health Risk Management*, 8, 323-31.

Stein, E., e Raal, F. (2014). New therapies for reducing low-density lipoprotein cholesterol. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 43(4), 1007-1033.

Stein, E., e Swergold, G. (2013). Potential of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 based therapeutics. *Current Atherosclerosis Reports*, 15(3), 1-14.

Stein, R., Ferrari, F., e Scolari, F. (2019). Genetics, Dyslipidemia, and Cardiovascular Disease: New Insights. *Current Cardiology Reports*, 21(8), 1-12.

Su, X., Li, G., Deng, Y., & Chang, D. (2020). Cholesteryl ester transfer protein inhibitors in precision medicine. *Clinica Chimica Acta*, 510, 733-740.

Thomas, T., e Ginsber, H. (2010). Targeting ApoB as a therapeutic approach for the treatment of dyslipidemia: the potential role of mipomersen. *Clinical Lipidology*, 5(4), 457-464.

Thongtang, N., Sukmawan, R., Llanes, E. J. B., & Lee, Z. V. (2022). Dyslipidemia management for primary prevention of cardiovascular events: Best in-clinic practices. *Preventive Medicine Reports*, 101819.

Tziomalos, K. (2017). The role of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors in the management of dyslipidemia. *Current Pharmaceutical Design*, 23(10), 1495-1499.

van de Sluis, B., Wijers, M., e Herz, J. (2017). News on the molecular regulation and function of hepatic low-density lipoprotein receptor and LDLR-related protein 1. *Current Opinion in Lipidology*, 28(3), 241-247.

Wetterau, J. R., Aggerbeck, L. P., Bouma, M. E., Eisenberg, C., Munck, A., Hermier, M., e Gregg, R. E. (1992). Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science*, 258(5084), 999-1001.

Wiggins, B., Saseen, J. J., Page, R. L., Reed, B. N., Sneed, K., Kostis, J. B., e Morris, P. B. (2016). Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular

Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 134(21), e468-e495.

Wong, E., e Goldberg, T. (2014). Mipomersen (kynamro): a novel antisense oligonucleotide inhibitor for the management of homozygous familial hypercholesterolemia. *Pharmacy and Therapeutics*, 39(2), 119-122.

World Health Organization. (2015). *Cardiovascular diseases*. World Health Organization.

Yasuda, T., Ishida, T., e Rader, D. (2010). Update on the role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis. *Circulation Journal*, 74(11), 2263-2270.

Zhang, X., Zhu, Q., Zhu, L., Chen, J., Chen, Q., Li, G. N., e Xu, B. (2015). Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Medicine*, 13(1), 1-19.