

Funcionalidade da HDL, Inibidores de CETP e Treinamento Físico: Onde Estamos?

HDL Functionality, CETP Inhibitors, and Exercise Training: Where are We?

Raul D. Santos^{1,2} e Pedro Gabriel Senger Braga^{3,4}

Hospital Israelita Albert Einstein,¹ São Paulo, SP – Brasil

Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Clínica Pró-Coração,³ São Paulo, SP – Brasil

Departamento de Cardio-Oncologia – Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,⁴ São Paulo, SP – Brasil

O treinamento físico é bem consolidado como uma estratégia eficaz para aumentar as concentrações de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C), especialmente em pessoas com triglicerídeos elevados e excesso de adiposidade visceral, sendo consistentemente associado a menor risco de doenças cardiovasculares (DCV).¹ No entanto, a estratificação tradicional do risco de DCV baseada exclusivamente nos níveis de HDL-C tem sido cada vez mais questionada por evidências que destacam a importância de avaliar a funcionalidade da HDL, e não apenas os níveis de HDL-C. Essa mudança de paradigma ganhou particular atenção após os ensaios clínicos com inibidores da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP), nos quais aumentos substanciais de HDL-C mediados farmacologicamente não se traduziram em melhores desfechos cardiovasculares. Os ensaios com inibidores de CETP relataram elevações acentuadas de HDL-C, variando de aproximadamente 31% a 133%, enquanto o treinamento físico normalmente induz um aumento mais modesto, da ordem de 2% a 5%.²⁻⁵ Apesar dessas diferenças quantitativas, ambas as intervenções demonstraram melhorar aspectos da funcionalidade das partículas de HDL. Em intervenções baseadas em treinamento físico, os aumentos de HDL-C são acompanhados por melhorias na captação de colesterol mediada pela HDL, comumente avaliada pela capacidade de efluxo de colesterol (CEC), uma métrica que reflete com mais precisão o transporte reverso de colesterol e o risco de DCV, em comparação com a concentração de HDL-C isoladamente.⁶⁻¹⁰ Mecanicamente, a inibição da CETP também aumenta a CEC da HDL, indicando que as partículas de HDL farmacologicamente aumentadas podem reter propriedades funcionais. No entanto, efeitos adversos fora do alvo e a modulação artificial do metabolismo das lipoproteínas podem explicar parcialmente os desfechos cardiovasculares neutros ou desfavoráveis observados em diversos ensaios com

inibidores de CETP.^{2,4,5} Em conjunto, esses achados ressaltam que, embora tanto o treinamento físico quanto a inibição de CETP aumentem substancialmente o HDL-C em circulação, o contexto biológico, os efeitos qualitativos nas partículas de HDL e as implicações clínicas diferem fundamentalmente entre essas intervenções, reforçando a necessidade de ir além da quantidade de HDL-C ao avaliar o risco cardiovascular e as estratégias terapêuticas.

Lipoproteína de alta densidade e treinamento físico

O treinamento físico está associado a um aumento modesto, porém consistente, do HDL-C, tipicamente de aproximadamente 2 a 5 mg/dL, conforme demonstrado em ensaios randomizados e meta-análises.^{11,12} Embora quantitativamente limitado em comparação com abordagens farmacológicas, esse aumento é fortemente influenciado pela dose, intensidade e duração do treinamento, com volumes maiores e exercícios aeróbicos de alta intensidade produzindo efeitos mais pronunciados, incluindo redução do peso corporal e dos níveis de triglicerídeos.⁷ Mecanicamente, o exercício aumenta a atividade da lipase lipoproteica no músculo esquelético, aumenta a produção de apolipoproteína A-I e melhora o fluxo de transporte reverso de colesterol, em vez de simplesmente aumentar o conteúdo de colesterol dentro das partículas de HDL. Vários estudos clínicos demonstraram que os aumentos do HDL-C induzidos pelo exercício são frequentemente acompanhados por melhorias na funcionalidade da HDL, especialmente na CEC. Nos ensaios STRRIDE-PD e E-MECHANIC, apenas o treinamento de alta dose ou de intensidade vigorosa melhorou significativamente a CEC radiomarcada, sugerindo um efeito limiar para o benefício funcional.⁷ Outras intervenções relataram melhorias no efluxo mediado pelo transportador de cassete de ligação ao ATP A1 (ABCA1), propriedades anti-inflamatórias endoteliais e capacidade antioxidante da HDL, embora os resultados tenham variado de acordo com as características da população e os ensaios experimentais.^{8-10,13}

Um estudo de coorte prospectivo dentro do Henry Ford Exercise Testing Project (FIT Project) investigou a relação entre HDL-C baixo isolado, aptidão cardiorrespiratória e mortalidade a longo prazo em adultos. Nesta análise, indivíduos com apenas HDL-C baixo (definido como HDL-C < 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres) e LDL-C e triglicerídeos < 100 mg/dL apresentaram aptidão média significativamente menor e mortalidade

Palavras-chave

HDL-Colesterol; Proteínas de Transferência de Ésteres de Colesterol; Exercício Físico

Correspondência: Pedro Gabriel Senger Braga •

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05403-900, Cerqueira César, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: pedro.senger@gmail.com

Artigo recebido em 23/02/2026, revisado em 15/04/2026, aceito em 15/04/2026

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20260145>

maior durante um acompanhamento médio de 10,3 ± 5 anos em comparação com aqueles com perfis lipídicos otimizados.¹ A mortalidade foi particularmente elevada entre os participantes com HDL-C baixo isolado que atingiram menos de 6 equivalentes metabólicos (METs) durante o teste de exercício, com razões de risco ajustadas de 1,73 (intervalo de confiança de 95% 1,18–2,54) e 1,90 (intervalo de confiança de 95% 1,19–3,04) para as categorias < 6 e 6–10 METs, respectivamente. Não foi observada diferença significativa entre aqueles que atingiram ≥ 10 METs.¹⁴ Esses resultados ressaltam que, embora o HDL-C baixo isolado esteja associado a um risco aumentado de mortalidade, uma melhor aptidão cardiorrespiratória atenua esse risco, destacando a interação crítica entre aptidão física e fenótipos lipídicos na estratificação do risco cardiovascular.¹²

Esses achados sugerem que o exercício melhora tanto a quantidade quanto a qualidade da HDL, mesmo quando as mudanças absolutas no HDL-C são modestas, conforme mostrado na Tabela 1. É importante ressaltar que essas adaptações específicas da HDL ocorrem juntamente com melhorias cardiometabólicas mais amplas, incluindo maior

sensibilidade à insulina, redução dos triglicerídeos, diminuição da pressão arterial e redução da inflamação sistêmica.

Lipoproteína de alta densidade e inibição da proteína de transferência de ésteres de colesterol

Em contraste, os inibidores de CETP produzem elevações acentuadas no HDL-C, muito maiores do que as alcançadas com intervenções no estilo de vida.^{2,5,15,16} Torcetrapib, dalcetrapib, evacetrapib e anacetrapib aumentam o HDL-C principalmente pela inibição da transferência de ésteres de colesterol da HDL para lipoproteínas contendo apolipoproteína B, resultando em partículas de HDL maiores e enriquecidas em colesterol. Estudos mecanísticos em seres humanos demonstraram que a inibição de CETP geralmente melhora as métricas funcionais da HDL, incluindo a CEC total e a CEC mediada por ABCA1, e aumenta as concentrações de HDL pré-β1, um importante receptor inicial de colesterol celular.^{17,18} Esses achados mitigaram as preocupações iniciais de que a HDL induzida pela inibição de CETP pudesse ser disfuncional. No entanto, apesar da CEC preservada ou aumentada, a maioria dos inibidores da CETP não conseguiu

Tabela 1 – Estudos clínicos de treinamento físico que avaliaram a funcionalidade da HDL em seres humanos

Estudo (ano)	População e delineamento	Principais achados funcionais	Principais implicações
Sarzynski et al., ATVB (2018) ⁷	Ensaio randomizado de exercício; adultos com pré-diabetes/sobrepeso (STRIDE-PD) e adultos com sobrepeso/obesidade (E-MECHANIC); 6 meses; dose e intensidade variáveis	STRIDE-PD: O efluxo radiomarcado global aumentou ~6,2% apenas no grupo de alta quantidade/intensidade vigorosa. E-MECHANIC: O efluxo não mediado por ABCA1 aumentou ~5,7% no grupo de dose mais alta (20 kcal/kg/semana) versus controle; nenhuma alteração consistente no efluxo mediado por ABCA1.	Sugere um limiar de dose/intensidade: treinamento de resistência prolongado e vigoroso/ de alta dose melhoram as medidas de efluxo.
Stanton et al., JAHA (2022) ⁸	Homens jovens e saudáveis; treinamento sequencial supervisionado de intensidade moderada e, em seguida, de alta intensidade (desenho intraindividual).	O efluxo mediado por ABCA1 aumentou 13,5% após o treinamento de intensidade moderada e permaneceu elevado em 17,3% após o treinamento subsequente de alta intensidade.	O exercício pode melhorar o efluxo específico de ABCA1, com benefícios mantidos após maior intensidade.
Boyer et al., Am J Physiol Endocrinol Metab (2018) ¹³	Homens com obesidade abdominal e dislipidemia; programa de estilo de vida de 1 ano (dieta saudável + aumento da atividade física/exercício) versus controle	J774-HDL-CEC aumentou 14,1%; HepG2-HDL-CEC aumentou 3,4%; sem alterações no grupo controle; as melhorias foram acompanhadas por alterações na apolipoproteína A-I.	Mudanças sustentadas no estilo de vida (incluindo exercícios) melhoram a capacidade de efluxo de HDL na obesidade abdominal dislipidêmica.
Woudberg et al., Lipids in Health and Disease (2018) ⁹	Mulheres obesas; intervenção com exercícios versus controle	O exercício não alterou a capacidade de efluxo celular da HDL.	O exercício não afetou o efluxo da HDL.
Zhu et al., Frontiers in Physiology (2024) ¹⁰	Adultos magros, obesos não diabéticos e obesos com DM2; programa HIIT de curta duração (15 dias)	A capacidade de efluxo melhorou apenas nos indivíduos magros.	As alterações na função da HDL relacionadas ao HIIT parecem depender do contexto metabólico.

ABCA1: transportador de cassette de ligação ao ATP A1; CEC: capacidade de efluxo de colesterol; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HIIT: treinamento intervalado de alta intensidade; J774: linhagem celular de macrófagos; J774-HDL-CEC: ensaio laboratorial que mede a capacidade de efluxo de colesterol.

reduzir eventos cardiovasculares em grandes ensaios clínicos. O torcetrapib aumentou os eventos cardiovasculares e a mortalidade por todas as causas devido a efeitos colaterais, incluindo a ativação da aldosterona e a elevação da pressão arterial.² O dalcetrapib e o evacetrapib foram clinicamente neutros, apesar dos aumentos substanciais no HDL-C e das capacidades funcionais favoráveis.^{5,16} Conforme resumido na Tabela 2, apenas o anacetrapib demonstrou uma redução modesta nos principais eventos coronários, um efeito atribuído principalmente à redução não HDL, e não à magnitude da elevação do HDL-C em si. Atualmente, o obicetrapib, um novo inibidor de CETP, está sendo testado em pacientes com LDL-C que permanece elevado, apesar da terapia hipolipemiante, com o objetivo de prevenir eventos cardiovasculares não pelo aumento do HDL-C, mas pela redução das lipoproteínas pró-aterogênicas que contêm apolipoproteína B (Estudo PREVALE, ClinicalTrials.gov NCT05202509).

Quantidade versus qualidade

Em conjunto, esses dados reforçam o conceito de que alterações na concentração de HDL-C, por si só são um biomarcador substituto inadequado para proteção cardiovascular. O exercício induz aumentos menores no HDL-C, mas promove uma melhora integrada da funcionalidade da HDL e na saúde cardiometabólica sistêmica, enquanto a inibição de CETP produz grandes aumentos no HDL-C com benefício clínico inconsistente. Notavelmente, as melhorias na função da HDL observadas com o exercício ocorrem em um ambiente fisiológico caracterizado por inflamação reduzida e melhora da função endotelial, enquanto a inibição de CETP tem como alvo uma única via metabólica. Essa distinção pode explicar por que os aumentos no HDL-C associados ao

exercício estão consistentemente ligados a benefícios cardiovasculares, enquanto as elevações no HDL-C induzidas farmacologicamente não estão.

Implicações clínicas

A partir de uma perspectiva clínica e translacional, esses achados sugerem que aumentar o HDL-C por si só não deve ser um objetivo terapêutico primário, a menos que seja acompanhado por melhorias demonstráveis na funcionalidade da HDL e no risco cardiovascular geral. O exercício continua sendo uma intervenção singularmente eficaz, pois melhora a função da HDL de maneira biologicamente integrada, mesmo quando as alterações no HDL-C são modestas. Por outro lado, a experiência com os inibidores de CETP destaca as limitações de se visar os níveis de HDL-C sem compreender completamente seus papéis funcionais e sistêmicos. Em resumo, o exercício produz efeitos menores, porém mais coerentes fisiologicamente e clinicamente significativos, enquanto os inibidores de CETP evidenciam uma dissociação entre a elevação do HDL-C, a funcionalidade da HDL e os desfechos cardiovasculares. Embora o veredito final sobre os inibidores de CETP ainda esteja pendente, o exercício deve ser prescrito como um pilar da prevenção de DCV, devido aos seus efeitos benéficos sobre a pressão arterial e o metabolismo da glicose, reduzindo assim o risco cardiovascular.

Agradecimentos

RDS recebe apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brasil (CNPq, bolsa número 303771/2023-2). PGSB recebe uma bolsa de pós-doutorado (CNPq, bolsa número 88887.102383/2025-00).

Tabela 2 – Inibidores de CETP e funcionalidade da HDL em humanos

Medicamento (estudo)	População	Principais achados funcionais	Principais implicações
Torcetrapib – estudos mecanísticos em seres humanos (Yvan-Charvet et al.) ¹⁸	Indivíduos com hipercolesterolemia	Aumento moderado da CEC com 60 mg; aumento maior com 120 mg	A funcionalidade da HDL melhorou, mas isso não se traduziu em benefício clínico devido a efeitos adversos.
Dalcetrapib – dal-ACUTE	Pacientes pós-SCA	Aumento do HDL-C e da apolipoproteína A-I com melhora no efluxo de colesterol	Foi observada melhora funcional da HDL em contexto inflamatório.
Dalcetrapib – análise de genótipo (Tardif et al.) ¹⁷	Pacientes pós-SCA estratificados por genótipo	Melhora da capacidade de efluxo apenas em genótipos específicos	A resposta da funcionalidade da HDL é geneticamente determinada.
Evacetrapib – subestudo mecanístico	Pacientes com dislipidemia	Aumento significativo do efluxo total e específico para ABCA1	Houve melhora significativa da funcionalidade da HDL apesar de desfechos clínicos neutros.
Anacetrapib – DEFINE subestudo mecanístico	Pacientes com doença arterial coronariana	Aumento consistente da CEC.	A melhora funcional da HDL foi associada a um benefício clínico modesto.

CEC: capacidade de efluxo de colesterol; SCA: síndrome coronariana aguda.

Declaração de conflitos de interesse

RDS é consultor da AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Esperion, MSD, Novartis, Novo Nordisk e Ultragenyx. Ele recebeu honorários como palestrante da Amgen, Adium, Axon

Pharma, Novo Nordisk, Novartis, Eli Lilly, Daiichi Sankyo, Torrent, Libbs e Chiesi. Ele participou de ensaios clínicos patrocinados pela Amgen, Arrowhead, AstraZeneca, Ionis, MSD, Novartis e Sanofi/Regeneron.

Referências

1. Couillard C, Després JP, Lamarche B, Bergeron J, Gagnon J, Leon AS, et al. Effects of Endurance Exercise Training on Plasma HDL Cholesterol Levels Depend on Levels of Triglycerides: Evidence from Men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(7):1226-32. doi: 10.1161/hq0701.092137.
2. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2109-22. doi: 10.1056/NEJMoa0706628.
3. Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, Collins R, et al. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1217-27. doi: 10.1056/NEJMoa1706444.
4. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, et al. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(20):1933-42. doi: 10.1056/NEJMoa1609581.
5. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367(22):2089-99. doi: 10.1056/NEJMoa1206797.
6. Ruiz-Ramie JJ, Barber JL, Sarzynski MA. Effects of Exercise on HDL Functionality. *Curr Opin Lipidol.* 2019;30(1):16-23. doi: 10.1097/MOL.0000000000000568.
7. Sarzynski MA, Ruiz-Ramie JJ, Barber JL, Slentz CA, Apolzan JW, McGarrah RW, et al. Effects of Increasing Exercise Intensity and Dose on Multiple Measures of HDL (High-Density Lipoprotein) Function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(4):943-52. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310307.
8. Stanton KM, Kienle V, Dinnes DLM, Kotchetkov I, Jessup W, Kritharides L, et al. Moderate- and High-Intensity Exercise Improves Lipoprotein Profile and Cholesterol Efflux Capacity in Healthy Young Men. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(12):e023386. doi: 10.1161/JAHA.121.023386.
9. Woudberg NJ, Mendham AE, Katz AA, Goedecke JH, Lecour S. Exercise Intervention Alters HDL Subclass Distribution and Function in Obese Women. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):232. doi: 10.1186/s12944-018-0879-1.
10. Zhu L, An J, Luu T, Reyna SM, Tantiwong P, Sriwijitkamol A, et al. Short-Term HIIT Impacts HDL Function Differently in Lean, Obese, and Diabetic Subjects. *Front Physiol.* 2024;15:1423989. doi: 10.3389/fphys.2024.1423989.
11. Pourmontaseri H, Farjam M, Dehghan A, Karimi A, Akbari M, Shahabi S, et al. The Effects of Aerobic and Resistant Exercises on the Lipid Profile in Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Physiol Biochem.* 2024;80(4):713-25. doi: 10.1007/s13105-024-01030-1.
12. Smart NA, Downes D, van der Touw T, Hada S, Dieberg C, Pearson MJ, et al. The Effect of Exercise Training on Blood Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* 2025;55(1):67-78. doi: 10.1007/s40279-024-02115-z.
13. Boyer M, Mitchell PL, Poirier P, Almérás N, Tremblay A, Bergeron J, et al. Impact of a One-Year Lifestyle Modification Program on Cholesterol Efflux Capacities in Men with Abdominal Obesity and Dyslipidemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2018;315(4):E460-8. doi: 10.1152/ajpendo.00127.2018.
14. Whelton SP, Dardari Z, Marshall CH, Ahmed H, Brawner CA, Ehrman JK, et al. Relation of Isolated Low High-Density Lipoprotein Cholesterol to Mortality and Cardiorespiratory Fitness (from the Henry Ford Exercise Testing Project [FIT Project]). *Am J Cardiol.* 2019;123(9):1429-34. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.02.009.
15. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LT, Digenio AG, Clark RW, et al. Effects of an Inhibitor of Cholesteryl Ester Transfer Protein on HDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2004;350(15):1505-15. doi: 10.1056/NEJMoa031766.
16. Nicholls SJ, Nelson AJ, Dittmarsch M, Kastelein JJP, Ballantyne CM, Ray KK, et al. Safety and Efficacy of Obicetrapib in Patients at High Cardiovascular Risk. *N Engl J Med.* 2025;393(1):51-61. doi: 10.1056/NEJMoa2415820.
17. Tardif JC, Rhéaume E, Perreault LPL, Grégoire JC, Zada YF, Asselin G, et al. Pharmacogenomic Determinants of the Cardiovascular Effects of Dalcetrapib. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;8(2):372-82. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000663.
18. Yvan-Charvet L, Matsuura F, Wang N, Bamberger MJ, Nguyen T, Rinninger F, et al. Inhibition of Cholesteryl Ester Transfer Protein by Torcetrapib Modestly Increases Macrophage Cholesterol Efflux to HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(5):1132-8. doi: 10.1161/ATVBAHA.106.138347.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons