

Manejo da HDL: Avanços Recentes e Perspectivas além da Redução de LDL

HDL Management: Recent Advances and Perspectives Beyond LDL Reduction

Marcelo Lemos Ineu, Euler Manenti, José Luís Vieira da Costa, Emílio Moriguchi

Hospital São Lucas da PUC - Porto Alegre, RS

As doenças ateroscleróticas constituem uma causa importante de morbidade e mortalidade em todo o mundo¹. Dentre os fatores de risco clássicos conhecidos, os níveis elevados de LDL-colesterol (LDL-C), bem como os níveis reduzidos de HDL-colesterol (HDL-C) estão relacionados com importante aumento da incidência de doença cardiovascular aterosclerótica. Objetivando a diminuição desse risco, o principal foco da terapêutica hipolipemiante tem sido a redução dos níveis de LDL-C com o uso de estatinas. No entanto, apesar do importante benefício alcançado, mesmo considerando-se grandes reduções de LDL-C com tratamento hipolipemiante intensivo, um número significativo de eventos ainda não pode ser evitado^{2,3}.

Dessa forma, há um grande interesse em identificar terapias capazes de reduzir ainda mais o risco de eventos cardiovasculares. Um alvo terapêutico que tem despertado muito interesse é o aumento nos níveis de HDL-C, já que os níveis reduzidos desse colesterol constituem a anormalidade lipídica mais freqüentemente encontrada em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) estabelecida. Alguns estudos têm demonstrado que um aumento nos níveis séricos de HDL-C, da ordem de 1 mg/dl, produz redução de 2%-3% na incidência de DAC^{4,5}. Também foi demonstrado que níveis elevados de HDL-C podem impedir a progressão da placa aterosclerótica, promovendo, aliás, sua regressão⁶ (quadro 1).

O objetivo deste estudo é revisar o metabolismo da HDL, determinar seu papel no desenvolvimento da doença aterosclerótica, bem como abordar o tratamento atual dos baixos níveis de HDL-C e as perspectivas de novas terapias.

Metabolismo da HDL

O metabolismo endógeno dos lipídeos compreende dois sistemas principais: um responsável pelo transporte e formação das partículas carreadoras de colesterol ligadas à apolipoproteína (Apo) B100 (VLDL, IDL e LDL), e outro associado à Apo AI e ao metabolismo da HDL.

As lipoproteínas de alta densidade (HDL) são uma família de partículas heterogêneas que variam de tamanho, densidade e composição química como resultado de suas taxas de síntese e catabolismo e de um remodelamento intravascular contínuo pela ação de enzimas e de proteínas de transporte.

A função principal da HDL parece ser a remoção do excesso de colesterol livre da periferia, a condução ao fígado e a promoção da metabolização e secreção na bile, o que é conhecido como transporte reverso de colesterol.

As partículas de HDL são originadas a partir de um complexo fosfolípideo-apolipoproteína chamado de HDL-nascente. A Apo AI constitui 70%-80% de sua estrutura. Essas partículas captam colesterol livre pela ligação a um receptor das células periféricas conhecido como ABC A-1 (ATP Binding Cassette A-1). A enzima LCAT (lecitina:colesterol aciltransferase) age na transformação da HDL-nascente em HDL3 que são partículas pequenas, ainda pobres em colesterol. Essa enzima, além de facilitar o transporte de colesterol livre das células periféricas para as partículas de HDL, também promove a conversão do colesterol livre em ésteres de colesterol, facilitando uma maior aceitação pelas HDL3 que, progressivamente, aumentam de tamanho, transformando-se em HDL2⁷.

A partir daí, os ésteres de colesterol podem ser transferidos para outras lipoproteínas, que contenham Apo B, pela ação da CETP – Cholesteryl Ester Transfer Protein (proteína de transferência de ésteres de colesterol). Esse colesterol é trocado por triglicerídeos (TG) contidos nas lipoproteínas ricas em TG (quilomicrons, VLDL e remanescentes), reduzindo o conteúdo de colesterol das HDL. O ciclo reverso de colesterol se completa quando as partículas de HDL são captadas pelos receptores hepáticos SR-B1 (Scavenger Receptor) que removem seu conteúdo de colesterol, iniciando o processo de excreção do colesterol pela bile.

Também tem sido sugerido que a HDL poderia exercer efeitos pleiotrópicos que vão além do transporte reverso de colesterol. Esses incluiriam propriedades antiinflamatórias, antioxidativas, antiagregantes, anticoagulantes e pró-fibrinolíticas, já demonstradas em estudos *in vitro*, algumas das quais também presentes com a infusão de HDL-colesterol *in vivo*^{8,9}. Fatores ambientais como dieta, obesidade e exercícios, assim como fatores genéticos e ligados ao gênero também exercem influência nos níveis séricos de HDL-C¹⁰.

Os distúrbios no metabolismo que promovem baixos níveis de HDL podem ocorrer em qualquer etapa, incluindo alterações em receptores, enzimas e transportadores. Existe a possibilidade de que novas medicações possam regular esses

Palavras-chave

HDL colesterol, terapia e perspectivas.

Correspondência: Marcelo Lemos Ineu •

Rua Dr. Pantaleão 233/502 - 97010-180 - Santa Maria, RS

E-mail: marceloineu@cardiol.br

Artigo recebido em 12/12/05; revisado recebido em 24/03/06; aceito em 11/04/06.

Estudo	Desenho	Intervenção	Desfechos	Resultados
HHS, 1987 (Helsinki Heart Study)	Randomizado Duplo-cego Placebo controlado Prevenção primária Colesterol não- HDL >200 mg/dl	N:4081 Gemfibrozil 1200 mg/dia (n:2051) Placebo (n:2030)	Níveis lipídicos. Incidência cumulativa de DAC em cinco anos.	Redução de 34% na incidência de DAC no grupo Gemfibrozil.
BIP, 2000 (Bezafibrate Infarction Prevention Study)	Multicêntrico Randomizado Duplo-cego Placebo controlado Prevenção secundária HDL-C baixo, LDL-C e TG níveis médios	N:3090 Bezafibrato 400 mg/dia (n:1048) Placebo (n:1042)	Primários: IAM fatal ou não ou morte súbita. Níveis lipídicos.	Aumento HDL-C de 18% e redução TG de 21%. Não houve redução significativa no desfecho primário. Subgrupo com TG>200 mg/dl houve redução 39,5% de desfechos no grupo genfibrozil.
HATS, 2001 (HDL-Atherosclerosis Treatment Study)	Multicêntrico Randomizado Duplo-cego Placebo controlado Prevenção secundária HDL-C baixo, LDL-C normal e TG alto	N:160 Quatro regimes tratamento: 1) Sinvastatina + niacina 2) Antioxidantes 3) Sinvastatina + niacina + antioxidantes 4) Placebos.	Evidência arteriográfica de mudança na estenose coronariana. Ocorrência do primeiro desfecho CV: morte, IAM, AVC e revascularização.	Aumento médio de 31mg/dl no HDL-C. Regressão média de 0,4% da estenose coronariana no grupo sinvastatina + niacina. Redução de 90% no desfecho composto no grupo sinvastatina + niacina.
VA-HIT, 2001 (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial)	Multicêntrico Randomizado Duplo-cego Placebo controlado Prevenção secundária HDL-C e LDL-C baixos	N: 2531 Gemfibrozil, 1200 mg/d (n = 1264) ou Placebo (n = 1267)	Níveis lipídicos basais e média dos primeiros 18 meses. Desfecho combinado: IAM não-fatal e morte CV.	Redução do desfecho composto de 11% com Gemfibrozil para cada 5 mg/dl de aumento no HDL-C, independente dos níveis de LDL-C e TG

Quadro 1 - Principais estudos clínicos com manejo HDL

distúrbios, incrementando o transporte reverso de colesterol e acionando os possíveis efeitos pleiotrópicos obtidos com o aumento dos níveis séricos do HDL-C.

Papel na doença cardíaca isquêmica

Existem evidências crescentes mostrando uma relação inversa entre níveis de HDL-C e risco de DAC¹¹. No estudo de Framingham, para cada diminuição de 4 mg/dl no HDL-C houve um aumento de 10% na incidência de DAC¹². O último relatório do National Cholesterol Education Program (NCEP-ATPIII) definiu que o nível sérico de HDL-C menor que 40 mg/dl é um fator independente de risco para DAC¹.

Recentemente, resultados do estudo MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) sugerem que os níveis de HDL-C, na apresentação dos pacientes com síndrome coronariana aguda, têm maior influência no prognóstico em curto prazo que os níveis de LDL-C¹³. Dados de prevenção primária do estudo de Helsinki com o uso de gemfibrozil sugeriram que para cada 1% de aumento nos níveis de HDL-C havia uma redução de 2%-3% na incidência de eventos coronarianos⁵.

Há alguns anos, o Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) analisou o uso de lovastatina na prevenção primária de DAC numa população com níveis médios de LDL-C e níveis baixos de HDL-C. A lovastatina comparada ao placebo aumentou em 6% os níveis de HDL-C e reduziu em 25% os de LDL-C, com uma redução de eventos cardíacos de 37%^{14,15}.

O estudo VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial) investigou os benefícios da prevenção secundária com gemfibrozil em pacientes com DAC e níveis de HDL-C baixos e de LDL-C menores que 140 mg/dl. Os resultados evidenciaram uma redução na incidência de eventos coronarianos em 22% no grupo tratado com gemfibrozil¹⁶.

O estudo HATS (HDL-Atherosclerosis Treatment Study) analisou o uso de sinvastatina associada à niacina em pacientes com DAC, níveis normais de LDL-C e níveis baixos de HDL-C durante uma média de três anos. Em média, essa associação promoveu redução de 42% nos níveis de LDL-C e aumento de 26% nos níveis de HDL-C. Quando comparado com placebo, houve melhora das lesões angiográficas e uma redução de 90% nos eventos clínicos maiores. Uma análise posterior do estudo

Artigo de Revisão

comprovou a segurança e a tolerabilidade da associação em pacientes com e sem diabetes. Contudo, esse foi um estudo pequeno, planejado apenas para mostrar efeitos nas placas, e não melhora de desfechos clínicos, o que nos indica cautela na análise de seus resultados⁴.

Terapia dos baixos níveis de HDL

Modificação no estilo de vida - Embora as respostas individuais sejam bastante variáveis, a modificação do estilo de vida tem papel fundamental na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares maiores. O último consenso do NCEP-ATP III refere que a redução de peso aumenta o HDL-C em 5%-20%; o abandono do tabagismo aumenta cerca de 5%; e a atividade física regular pode produzir elevação no HDL-C de até 30%¹.

Uso de álcool - O consumo moderado de álcool (30-60 g/dia) produz aumento de 5%-10% nos níveis de HDL-C e Apo A-I, e esse efeito poderia responder por até metade do provável benefício atribuído ao álcool na diminuição de DAC. No entanto, pelo grande potencial de vício e de outras doenças secundárias ao seu consumo, o álcool não pode ser recomendado como método terapêutico em nível populacional¹.

Ácidos graxos ômega-3 - Os ácidos graxos Ômega-3 são gorduras poliinsaturadas derivadas principalmente de óleo de peixe com propriedades antitrombóticas e de melhora no perfil lipídico, podendo reduzir os níveis de triglicerídeos em até 30%. No entanto, os efeitos nos níveis de HDL-C são modestos com aumento de menos de 3% nos níveis séricos¹⁷.

Estrogênio - Estudos epidemiológicos e experimentais têm demonstrado os benefícios do estrogênio sobre os níveis de lipídeos plasmáticos. A reposição de estrogênio, além de reduzir os níveis de LDL-C, aumenta o HDL-C em 10%-20%, principalmente pela ativação da produção de Apo A-I, e também reduz os níveis de LDL-C¹⁸. Esse efeito é atenuado parcialmente e de forma variável pelo uso concomitante de progestogênio.

Os estudos clínicos, no entanto, não comprovaram o benefício clínico da terapia de reposição hormonal e, por isso, ela não é recomendada para tratamento dos níveis baixos de HDL-C ou para prevenção de DAC^{19,20}.

Niacina (Ácido nicotínico) - O ácido nicotínico é o agente em uso clínico com a maior capacidade de aumentar o HDL-C (15%-40%), produzindo também redução nos níveis de LDL-C (5%-25%) e triglicerídeos (20%-50%). Igualmente, promove aumento no diâmetro das partículas de LDL, reduzindo a concentração das LDL pequenas e densas, tornando o perfil de subclasses de LDL menos aterogênico.

O ácido nicotínico age em várias etapas do metabolismo lipídico, inibindo a mobilização dos ácidos graxos do tecido adiposo, diminuindo o aporte desses ácidos graxos ao fígado e, como consequência, diminui a produção de VLDL e a formação de LDL. A niacina também inibe a degradação das partículas de HDL por mecanismos não bem conhecidos. Por tudo isso, pode ser usada no tratamento de todos os tipos de dislipidemia⁴.

Estudos bem conduzidos demonstraram que a niacina é capaz de reduzir o tamanho das placas ateroscleróticas e os

eventos cardiovasculares maiores²¹. É uma boa opção de uso nos pacientes com alto risco de desenvolver doença coronariana, especialmente naqueles com síndrome metabólica, diabéticos e obesos que, caracteristicamente, têm uma tríade lipídica aterogênica (TG elevados, HDL baixo e partículas de LDL pequenas e densas).

Na maioria dos casos, não deve ser usada isoladamente, mas em combinação com estatinas ou fibratos, objetivando uma melhora global do perfil lipídico traduzida por elevação do HDL-C, redução de LDL-C e TG e mudança para um perfil menos aterogênico das partículas de LDL. A combinação com estatina é bem tolerada parecendo não haver maior potencialização dos seus efeitos colaterais²². Quando se usa a apresentação de liberação programada, as doses variam de 1-2 g/dia, iniciando-se com 250 a 500 mg de ácido nicotínico ao dia, após o jantar, e aumentando 250 a 500 mg a cada duas semanas. A associação com fibrato também tem sido estudada com resultados favoráveis à combinação, mas são necessários estudos maiores para demonstrar benefícios clínicos²³.

A grande limitação do uso do ácido nicotínico são os efeitos colaterais freqüentes, que se tornam mais intensos com o aumento da dose. Os efeitos adversos mais comuns são as reações cutâneas (*flushing* e prurido), irritação das mucosas e distúrbios gastrointestinais como diarreia e náusea. Os mais graves são hepatotoxicidade, hiperuricemia e hiperglicemia. Uma maneira de reduzir os efeitos colaterais é a utilização da niacina como preparação de liberação programada em dose única diária antes de dormir. No caso do *flushing*, a incidência pode ser reduzida com o uso concomitante de AAS. A glicemia é alterada com doses mais altas (> 3 g), e estudos recentes em diabéticos não mostraram alterações significativas com o uso de doses mais baixas do agente^{24,25}.

Estatinas - A ação desses agentes ocorre por inibição da principal enzima envolvida na síntese de colesterol, a HMG-CoA redutase, levando a reduções de 18%-60% nos níveis séricos de LDL-C, e 7%-30% nos triglicerídeos. Sua ação no metabolismo da HDL não está bem definida, mas sabe-se que aumenta os níveis séricos de HDL-C entre 5%-15%²⁶.

As estatinas têm benefício bem definido na redução dos eventos cardiovasculares maiores principalmente em razão da ação no metabolismo do LDL^{27,28}. Estudos têm demonstrado que a associação de estatina com niacina de liberação programada melhora significativamente o perfil lipídico dos pacientes com boa segurança e eficácia²⁹. A combinação com niacina é interessante pela abrangência no tratamento das dislipidemias, pois os agentes não são antagonistas, mas sim coadjuvantes no tratamento das dislipidemias mistas. Embora a comprovação do benefício clínico dessa associação ainda seja pequena, um estudo demonstrou importante redução dos eventos cardiovasculares maiores⁴.

Fibratos - São medicações derivadas do ácido fíbrico, usadas especialmente no tratamento da hipertrigliceridemia. Possuem metabolismo complexo provocando redução de até 60% nos níveis séricos de TG, de 5%-20% no LDL-C, e aumento de 10%-35% nos níveis de HDL-C. Uma das ações dos fibratos se dá pelo efeito agonista dos receptores ativados por proliferadores de peroxissomo, conhecidos como PPAR, que serão discutidos com detalhes mais adiante.

Como os fibratos, além de aumentarem o HDL-C, também diminuem lipoproteínas ricas em triglicerídeos aterogênicas que não podem ser medidas apenas por triglicerídeos em jejum, é difícil atribuir eventual benefício clínico obtido com esse grupo de medicamentos ao aumento isolado do HDL-C.

Dados de prevenção primária originados no Helsinki Heart Study com o uso do genfibrozil demonstraram redução de 37% de infartos fatais e não-fatais, mas sem alteração da mortalidade total⁶.

O estudo VA-HIT, com uso de genfibrozil para prevenção secundária, analisou pacientes com LDL-C e TG pouco elevados e com HDL-C menor que 40 mg/dl, mostrando redução significativa nos eventos cardiovasculares maiores, atribuídos, em parte, ao aumento do HDL. A combinação com niacina tem sido considerada, podendo reduzir significativamente os eventos cardiovasculares em pacientes com DAC conhecida³⁰. No entanto, no Bezafibrate Infarction Prevention Study, que avaliou o uso de bezafibrato na incidência de eventos coronarianos em pacientes com DAC, com níveis de CT entre 180-250 mg/dl, TG abaixo de 300 mg/dl e HDL-C menor que 45 mg/dl, não foi demonstrado benefício clínico apesar do aumento de 12% nos níveis de HDL-C, com exceção de um subgrupo de pacientes com TG acima de 200 mg/dl, que apresentou redução 40% do desfecho primário com o uso de bezafibrato em uma análise *post hoc*³¹. Também um grande estudo de prevenção em diabéticos com o uso de fenofibrato não mostrou benefício na redução de infarto não-fatal e morte por DAC³². Por isso, mais estudos clínicos de grande impacto são necessários para comprovar os benefícios clínicos.

Resinas - Colestipol e colestiramina são exemplos de resinas de troca que diminuem a absorção intestinal de sais biliares e de colesterol. A maior ação é baixar o LDL-C,

principalmente se usadas em associação com estatinas³³. Secundariamente, promovem aumento na síntese de Apoproteína A1 com elevação modestas de 3%-5% nos níveis de HDL-C. São agentes com pouca toxicidade sistêmica, mas com muitos efeitos colaterais no trato gastrointestinal. Tendem a aumentar os níveis séricos de TG, e por isso são contra-indicados em pessoas com disbetilipoproteinemia e com hipertrigliceridemia maior que 400 mg/dl³⁴. Podem ser usados em pacientes diabéticos e ter melhor efeito quando associados ao ácido nicotínico^{35,36}.

Ezetimiba - É um inibidor intestinal da absorção de colesterol com pequeno efeito sobre HDL-C, com aumento menor que 5% nos níveis séricos. Tem sido usado principalmente em combinação com estatinas para potencialização do efeito desses agentes, inclusive aumentando os níveis de HDL-C³⁷.

Avanços e perspectivas (quadro 2)

Peptídeos sintéticos – Miméticos de HDL - A Apo A-1 é a principal partícula constituinte da HDL nascente, com importante função na captação de colesterol livre. Indivíduos com uma variante natural e incomum dessa proteína, conhecida com Apo A-1 Milano, foram descobertos na Itália. Apesar de apresentarem níveis baixos de HDL-C, tinham menos aterosclerose do que o esperado para os níveis de HDL-C.

A partir dessa descoberta, foram sintetizados peptídeos miméticos dessa apoproteína, que constituem uma forma promissora de terapia dos baixos níveis de HDL-C. O ETC-216 é um variante sintético do HDL, formado por um complexo fosfolipídico e Apo A-1 Milano recombinante, com finalidade que mimetizar a Apo A-1 Milano.

Categoria	Nome/número	Via administração	Estágio de desenvolvimento	Efeitos
Miméticos da Apo A1 Milano	ETC-216	EV	Fase 3	Redução do conteúdo lipídico e da inflamação das lesões ateroscleróticas
	D4-F	VO	Fase 1	
Inibidores PPAR	Fibratos	VO	Fase 4	Ação Alfa: aumento do HDL-Colesterol e redução dos triglicerídeos.
	Glitazonas (Tesaglitazar)	VO	Fase 3	Ação Alfa/Gama: Redução da resistência à insulina e redução triglicerídeos
	Torcetrapib	VO	Fase 3	Inibição da CETP com aumento de até 100% nos níveis de HDL-Colesterol
Inibidores de CETP	JTT-05	VO	Fase 2	Aumento entre 35-40% no HDL-Colesterol
	Vaccine CETi-1	-	Fase 2	Indução de auto-anticorpos que inibem ativamente a CETP, aumentando em até 8% os níveis de HDL-Colesterol

Quadro 2 - Novas opções terapêuticas para elevação do HDL-colesterol

Artigo de Revisão

Estudos experimentais em ratos têm mostrado que a infusão de altas doses de Apo A-1 recombinante mobiliza colesterol tecidual reduzindo o conteúdo lipídico e os macrófagos das placas³⁸. Também têm sido mostrado resultados promissores em estudos de fase 2 por meio da análise das placas ateroscleróticas com ultra-som intravascular (USIV), reduzindo o volume das placas em cerca de 4% e impedindo sua progressão¹⁰.

O HDL-recombinante ainda não está disponível para uso clínico. Uma das principais limitações, além do alto custo, seria a necessidade de administração endovenosa em altas doses. Por isso, outros produtos têm sido desenvolvidos para tentar a administração via oral e ampliar a possibilidade do uso.

Agonistas dos PPAR – Peroxisome proliferator-activated receptors - Os receptores PPA têm importante papel na função celular, incluindo metabolismo lipídico, proliferação celular, diferenciação, adipogênese e sinalização inflamatória, além da interação com algumas medicações usadas no tratamento de doenças metabólicas. Existem três subtipos distintos de PPAR, definidos como alfa, gama e delta.

A ativação dos receptores alfa produz aumento nos níveis séricos de HDL-C e diminuição nos TG, enquanto a ativação dos receptores gama produz diminuição na resistência periférica a insulina e elevação modesta no HDL, e a ativação dos receptores delta produz os três efeitos³⁹.

Os fibratos possuem ação agonista alfa, as glitazonas têm ação gama^{40,41}. O ideal seriam agentes com o efeito mais amplo possível sobre esses receptores. Alguns agonistas dos PPAR estão em desenvolvimento, sendo uma das promessas o tesaglitazar, que é um agente com ações alfa e gama, já em fase avançada de pesquisa⁴².

Uma das preocupações com o desenvolvimento desses novos agentes refere-se aos efeitos colaterais, pois estudos em animais mostraram aumento significativo no desenvolvimento de tumores.

Inibidores da CETP - A CETP é uma glicoproteína plasmática com papel fundamental na troca de ésteres de colesterol das HDLs por TG das lipoproteínas ricas em TG. Pessoas com defeitos no gene modulador da CETP, e conseqüente deficiência na sua ação, possuem níveis bastante elevados de HDL-C e Apo A-1 e níveis baixos de LDL-C. Estudos em fase 2 e 3 com agentes que inibem a CETP têm mostrado grande aumento na concentração sérica de HDL⁴³.

O torcetrapib age inibindo a ação da CETP sobre HDL, diminuindo sua degradação e provocando aumento de até 100% nos níveis de HDL-C. O efeito foi observado com o uso isolado ou em associação com atorvastatina. O efeito clínico decorrente da ação do torcetrapib está sendo avaliado e os resultados dos estudos devem ser publicados nos próximos anos. O JTT-705 também exerce inibição da ação da CETP, e estudos de fase 2 mostram elevações entre 35%-40% na concentração sérica de HDL-C⁴⁴.

Tem sido estudada uma vacina contra a CETP, promovendo a indução de auto-anticorpos que se ligam especificamente a essa proteína, promovendo inibição da sua atividade, mas estudos preliminares mostram aumentos modestos de cerca de 8% nos níveis do HDL-C apenas em pacientes selecionados com HDL-C baixo e LDL-C normal. Os resultados são controversos, a experiência é limitada e mais estudos são necessários^{45,46}.

A dúvida em relação a esses agentes é se os HDL formados pela inibição da CETP têm o mesmo efeito que os naturais. O que se espera é que estudos clínicos possam revelar informações mais consistentes sobre o efeito dessas medicações, principalmente na prevenção de eventos coronarianos e morte.

Receptor hepático SR-BI - O SR-BI é um receptor hepático de HDL, e sua estimulação promove a redução de HDL-C do plasma, mediando o trânsito de colesterol do sangue para a bile. Estudos com animais mostraram redução na aterosclerose com a estimulação do SR-BI, ao mesmo tempo que a ausência desse receptor aumentou os níveis séricos de HDL-C, mas produziu piora no processo aterosclerótico⁴⁷.

Conclusão

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte na atualidade e, segundo previsões da OMS para os próximos anos, essa liderança será ainda mais consolidada. Muitos avanços terapêuticos e preventivos têm contribuído para reduzir esses índices; entretanto, para diminuirmos de forma substancial as mortes de causas cardíacas, há necessidade de maiores conquistas no controle dos fatores de risco.

A obesidade e o tabagismo são problemas de saúde pública no mundo, mobilizando esforços para a sua redução, mas com resultados insatisfatórios. Entre os diabéticos, o controle adequado da glicemia produz benefícios; porém, no âmbito da mortalidade, os ganhos são modestos. A hipertensão arterial tem um arsenal terapêutico mais definido com metas de controle estabelecidas e benefícios do tratamento já amplamente comprovados.

Além dessas intervenções, a esperança de redução das mortes por doenças cardiovasculares recai sobre a ação no metabolismo lipídico. Nos últimos anos, os esforços da comunidade científica têm se concentrado na redução do LDL-C com conquistas importantes na redução de mortalidade. No entanto, mesmo com reduções substanciais de LDL-C, há um grande número de casos de DAC que ainda não é evitado.

Uma perspectiva a ser seguida é a intervenção no metabolismo da HDL objetivando um aumento no transporte reverso de colesterol. A terapia atual direcionada ao manejo dos baixos níveis de HDL-C ainda oferece benefício pouco satisfatório, pois medicações bem toleradas promovem pequeno aumento, enquanto agentes mais potentes carregam mais efeitos adversos impedindo seu uso em até 30% dos pacientes. Por isso, necessitamos de novos agentes com mecanismos de ação diferentes, que alterem o metabolismo da HDL e promovam alterações mais sustentadas, adicionando benefício sobre os agentes já existentes.

Não há dúvida que níveis baixos de HDL-C predisponham a aterosclerose. Há evidências epidemiológicas fortes e dados de estudos experimentais e de estudos angiográficos mostrando que o aumento do HDL-C ou a infusão da Apo AI diminui o ateroma. No entanto, a evidência clínica de que a terapia visando ao aumento isolado do HDL-C diminui o risco de doença coronariana e a mortalidade cardiovascular ainda é conjectural.

Referências

- National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143-421.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder JC, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1495-504.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1425-35.
- Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *HATS*. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1583-92.
- Frick MH, Elo MO, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987; 317: 1237-45.
- Johnsen SH, Mathiesen EB, Fosse E, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, Njolstad I, et al. Elevated high-density lipoprotein cholesterol levels are protective against plaque progression a follow-up study of 1952 persons with carotid atherosclerosis the tromsø study. *Circulation*. 2005; 112: 498-504.
- Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res*. 2005; 96: 1221-32.
- Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290: 2292-300.
- Shah PK, Yano J, Reyes O, Chyu KY, Kaul S, Bisgaier CL, et al. High-dose recombinant apolipoprotein A-I(milano) mobilizes tissue cholesterol and rapidly reduces plaque lipid and macrophage content in apolipoprotein e-deficient mice. Potential implications for acute plaque stabilization. *Circulation*. 2001; 103: 3047-50.
- Rader DJ. High-density lipoproteins and atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2002; 90 (Suppl. 8A): 62i-70i.
- Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, Sasiela WJ, Ezekowitz MD, Ganz P, et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J*. 2005; 26: 890-6.
- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Med*. 1977; 62: 707-14.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285: 1711-8.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998; 279: 1615-22.
- Walsh J. Coronary events with lipid-lowering therapy: the AFCAPS/TexCAPS trial. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*. *JAMA*. 1999; 281: 416-7.
- Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285: 1585-91.
- Denke MA. Dietary prescriptions to control dyslipidemias. *Circulation*. 2002; 105: 132-5.
- Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med*. 1991; 20: 47-63.
- Shlipak MG, Chaput LA, Vittinghoff E, Lin F, Bittner V, Knopp RH, et al. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Investigators. Lipid changes on hormone therapy and coronary heart disease events in the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Am Heart J*. 2003; 146: 870-5.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998; 280: 605-13.
- Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med*. 1990; 323: 1289-98.
- Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1583-92.
- Guyton JR, Blazing MA, Hagar J, Kashyap ML, Knopp RH, McKenney JM, et al. For the Niaspan-Gemfibrozil Study Group. Extended-release niacin vs. gemfibrozil for the treatment of low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 1177-84.
- Grundy SM, Vega GL, McGovern ME. Effects of extended-release niacin on lipoproteins and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial [abstract]. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37 (Suppl A): 249A.
- Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, Garg R, Johnson C, Egan D, et al. For the ADMIT Investigators. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT study: a randomized trial. *JAMA*. 2000; 284: 1263-70.
- Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1349-57.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344: 1383-9.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. For the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1001-9.
- Davignon J, Roederer G, Montigny M, Hayden MR, Tan MH, Connelly PW, et al. Comparative efficacy and safety of pravastatin, nicotinic acid and the two combined in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1994; 73: 339-45.
- Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand*. 1988; 223: 405-18.
- Haim M, Benderly M, Brunner D, Behar S, Graff E, Reicher-Reiss H, et al. Elevated Serum Triglyceride Levels and Long-Term Mortality in Patients With Coronary Heart Disease The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry. *Circulation*. 1999; 100: 475-82.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskiran MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1849-61.
- Superko HR, Greenland P, Manchester RA, Andreadis NA, Schectman G, West NH, et al. Effectiveness of low-dose colestipol therapy in patients with moderate hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1992; 70: 135-40.
- Crouse JR III. Hypertriglyceridemia: a contraindication to the use of bile acid binding resins. *Am J Med*. 1987; 83: 243-8.

Artigo de Revisão

35. Garg A, Grundy SM. Cholestyramine therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a short-term, double-blind, crossover trial. *Ann Intern Med.* 1994; 121: 416-22.
36. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin-Hemphill L. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA.* 1987; 257: 3233-40.
37. Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, King TR, Palmisano J. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study. *Am Heart J.* 2005; 149: 464-73.
38. Shah, PK Yano J, Reyes O, Chyu KY, Kaul S, Bisgaier CL, et al. High-dose recombinant apolipoprotein A-I milano mobilizes tissue cholesterol and rapidly reduces plaque lipid and macrophage content in apolipoprotein E-deficient mice. Potential implications for acute plaque stabilization. *Circulation.* 2001; 103: 3047-50.
39. Saad MF, Greco S, Osei K, Lewin AJ, Edwards C, Munez M, et al. Ragaglitazar improves glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic subjects: a 12-week, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study with an open pioglitazone arm. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1324-9.
40. Rader DJ, Haffner SM. Role of fibrates in the management of hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol.* 1999; 83: 30F-35F.
41. Chilcott J, Tappenden P, Jones ML, Wight JP. A systematic review of the clinical effectiveness of pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2001; 23: 1792-823.
42. Fagerberg B, Edwards S, Halmos T, Lopatynski J, Schuster H, Stender S, et al. Tesaglitazar, a novel dual peroxisome proliferator activated receptor alpha/gamma agonist, dose dependently improves the metabolic abnormalities associated with insulin resistance in a non-diabetic population. *Diabetologia.* 2005; 48 (9): 1716-25.
43. 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: 1505-15.
44. De Grooth GJ, Kuivenhoven JA, Stalenhoef AFH, de Graaf J, Zwinderman AH, Posma JL, et al. Efficacy and safety of a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, JTT-705, in humans: a randomized phase II dose-response study. *Circulation.* 2002; 105: 2159-65.
45. Davidson MH, Maki K, Umporowicz D, Wheeler A, Rittershaus C, Ryan U. The safety and immunogenicity of a CETP vaccine in healthy adults. *Atherosclerosis.* 2003; 169: 113-20.
46. Rittershaus CW, Miller DP, Thomas LJ, Picard MD, Honan CM, Emmett CD, et al. Vaccine-induced antibodies inhibit CETP activity in vivo and reduce aortic lesions in a rabbit model of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 2106-12.
47. Trigatti B, Rayburn H, Vinals M, Braun A, Miettinen H, Penman M, et al. Influence of the high density lipoprotein receptor SR-BI on reproductive and cardiovascular pathophysiology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96: 9322-7.