

CARDIOLOGIA

TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXIII

Capítulo 4

ÁCIDO BEMPEDOICO E DESFECHOS CARDIOVASCULARES MAIORES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

JOÃO VICTOR DE GOBI SCOMPARIN¹
REBECA MAIDA SABBAG BARBOSA¹

1. Discente - Universidade Anhembi Morumbi.

Palavras-chave

Ácido Bempedoico; Cardiologia; Desfechos Cardiovasculares.

DOI

10.59290/2902214000

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A redução dos níveis lipídicos permanece um grande desafio na medicina atual. O não alcance das metas terapêuticas desejadas pode resultar em desfechos adversos significativos, especialmente cardiovasculares. As diretrizes atuais indicam, ainda, que a redução do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) a menores valores pré-estabelecidos está associada a um benefício cardiovascular aterosclerótico ideal (GRUNDY *et al.*, 2019; MACH *et al.*, 2020).

As estatinas constituem a primeira linha de tratamento da hipercolesterolemia, promovendo a redução de eventos ateroscleróticos. Entretanto, em determinados pacientes, a resposta terapêutica não atinge os níveis ideais ou apresenta intolerâncias e efeitos adversos, como miopatias.

O ácido bempedoico teve seus estudos iniciados a partir da necessidade de um medicamento oral que reduzisse os níveis de LDL-C em pacientes não tolerantes às estatinas. Além disso, ele preserva o metabolismo muscular, reduzindo significativamente o desenvolvimento de mialgias e miopatias comumente associadas às estatinas.

Evidências recentes indicam que a administração de 180 mg/dia em monoterapia de ácido bempedoico durante o período avaliado reduziu o LDL-C em cerca de 21,3% a 24%, alcançando até 40% se associado a um inibidor da absorção do colesterol, como a ezetimiba. Também foi vista uma relação com a leve redução dos níveis glicêmicos, sem relação com o surgimento de diabetes, o contrário do que vemos em certos casos na utilização de estatinas (*new-onset DM*), e diminuição da proteína C-reativa (RUSCICA *et al.*, 2023). No estudo *CLEAR Outcomes*, o uso do ácido bempedoico promoveu re-

duções de 19% no risco de infarto, 15% no desfecho MACE-3 (morte cardiovascular, infarto ou acidente vascular cerebral não fatal) e 13% no MACE-4 (incluindo revascularização coronária), após seguimento de poucos anos.

Os efeitos adversos descritos foram incommuns (<3%), porém, com maior ênfase na deflagração de episódios de gota, colelitíase (NISSEN *et al.*, 2023b), elevação de enzimas hepáticas, níveis séricos de creatinina e ácido úrico. A baixa incidência aliada a eventos leves e moderados traz maior segurança na utilização do medicamento, com acompanhamento contínuo de certos marcadores laboratoriais em pacientes com condições clínicas preexistentes.

Conclui-se que, com base na análise de estudos randomizados realizados por pesquisadores e organizações internacionalmente, o uso de ácido bempedoico, especialmente se associado a fármacos de outra classe redutora de colesterol, obtém resultados positivos para a redução do LDL-C e, deste modo, na mitigação do risco cardiovascular e seus eventos associados. Os achados sustentam sua incorporação como alternativa terapêutica relevante no manejo das dislipidemias.

O objetivo deste capítulo é realizar uma revisão sistemática e análise de ensaios clínicos randomizados acerca do uso do ácido bempedoico e seu potencial na redução de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE-3 e MACE-4). Para a pesquisa, foram utilizados artigos em inglês das plataformas de base de dados do PubMed, *The New England Journal of Medicine* e *The Lancet*.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de agosto de 2025, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, *The New England Journal of Medicine* e *The Lancet*

com publicações e análises de estudos dos últimos seis anos. Foram utilizados os descritores “*Bempedoic acid*”, “*CLEAR Outcomes*”, “*Statins intolerance*” e “*Major adverse cardiovascular events*”. Assim, foram encontrados 516 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês, publicados nos últimos seis anos (até setembro de 2025) e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos de revisão e de metanálise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, sem conclusões passíveis de generalização, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram oito artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados, além de informações contidas no site oficial da *World Health Organization* (WHO). Os resultados foram apresentados de forma descritiva divididos em categorias temáticas abordando o uso do ácido bempedoico, sua eficácia em pacientes intolerantes às estatinas, sucesso na redução do LDL-C, controle glicêmico e desenvolvimento de diabetes mellitus, além de seus efeitos na redução da MACE-3 e MACE-4.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O processo de formação da aterosclerose tem como origem, principalmente, o acúmulo sérico de lipídios, em especial da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e de suas formas oxidadas. A elevação dessas partículas contribui para a deposição de colesterol na parede arterial, desencadeando resposta inflamatória crônica, calcificação e progressão da placa atero-

matosa. A redução dos níveis de colesterol plasmático representa uma das principais metas na prevenção cardiovascular, principalmente em pacientes estratificados para risco aumentado de desfechos adversos. Trata-se ainda de um desafio relevante para a medicina contemporânea, sobretudo diante da alta prevalência de dislipidemias na população mundial. A dificuldade em atingir os níveis lipídicos ideais pode decorrer de múltiplas causas, incluindo baixa adesão ao tratamento, fatores genéticos como na hipercolesterolemia familiar, ausência de mudanças no estilo de vida ou até mesmo resposta insatisfatória à terapia medicamentosa. As estatinas, inibidores da enzima HMG-CoA redutase, representam a primeira linha atual no manejo das hipercolesterolemias e possuem tanto efetividade quanto eficiência comprovada na redução do colesterol LDL e no risco de eventos cardiovasculares.

Contudo, parte dos pacientes demonstram intolerância, principalmente quando associado a outros hipolipemiantes, ou benefício limitado, com a monoterapia, o que evidencia a necessidade de estratégias terapêuticas complementares para o manejo terapêutico. Assim, é necessária a descoberta de um fármaco que abrisse novos caminhos e estratégias nesse tratamento. Deste modo, iniciaram os estudos para o uso do ácido bempedoico (AB), um medicamento oral que reduzisse os níveis de LDL-C em pacientes não tolerantes às estatinas de forma segura.

Embora compartilhe a mesma via metabólica do colesterol, o ácido bempedoico atua de forma distinta das estatinas. É um agente hipocolesterolêmico de administração oral, cujo mecanismo de ação consiste na inibição da adenosina trifosfato citrato liase (ATP-citrato-liase, também conhecida como ACL), uma enzima *upstream* da HMG-CoA redutase (que é o alvo das estatinas) responsável pela conversão do ci-

trato em Acetil-CoA durante a síntese do colesterol. Após ser absorvido, este pró-fármaco, inicialmente inativo na circulação sistêmica, é convertido em sua forma ativa (Bempedoico-CoA) pela enzima ACSVL1 (*Very Long-Chain Acyl-CoA Synthetase 1*), a qual está presente predominantemente nos tecidos hepáticos e quase ausente na musculatura esquelética. Esta característica confere à droga um perfil de segurança diferenciado, com redução significativa no desenvolvimento de mialgias e miopatias comumente associadas às estatinas (BALLANTYNE *et al.*, 2021).

Uma vez ativado, o ácido bempedoico inibe a ACL, que reduz a produção de acetil-CoA citossólico, um precursor necessário para a síntese de colesterol e ácidos graxos. Como consequência, por gerar bloqueio desta via, resulta na diminuição da síntese hepática de colesterol e aumento compensatório da expressão dos receptores de LDL na superfície dos hepatócitos. Esse mecanismo acarreta uma maior captação plasmática de LDL-C e consequente redução dos valores disponíveis à nível de circulação sanguínea e deposição intravascular.

Estudos clínicos recentes demonstram que o uso do ácido bempedoico possui potencial para reduzir os níveis de LDL-C em 21,3% (NISSEN *et al.*, 2023b) a 24% (RUSCICA *et al.*, 2022) em monoterapia. Quando associado a estatinas ou ezetimiba, os efeitos redutores são ampliados alcançando proporções de 38 a 40% (RUSCICA *et al.*, 2023). Além disso, o fármaco apresenta impacto positivo em outros marcadores cardiometabólicos, como a proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-us), sugerindo um papel anti-inflamatório na aterogênese (RUSCICA *et al.*, 2022).

Também se constatou uma relação com a leve redução dos níveis glicêmicos, sem relação com o surgimento de diabetes de início recente. Esta patologia, a *new-onset DM*, é um achado

relevante visto que algumas terapias hipolipemiantes, como as estatinas, têm sido associadas a um discreto aumento na incidência de diabetes. Por outro lado, a literatura recente indica a ocorrência de diabetes ocasionada após a uma infecção pelo vírus SARS-CoV-2 (causador da pandemia Covid-19), o que reforça a necessidade de diferenciar e entender os mecanismos e fatores envolvidos na patologia. Nestes casos novos, houve relatos de episódios de cetoacidose diabética e elevações significativas dos valores séricos de hemoglobina glicada (HbA1c). Neste prisma, estas duas fisiopatologias se divergem, uma vez que o ácido bempedoico não tem se mostrado relacionado com o aumento do risco de descompensação glicêmica, podendo, inclusive, oferecer um perfil metabólico mais favorável no contexto do tratamento da dislipidemia.

O estudo *CLEAR Outcomes (Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen)*, o mais renomado trabalho do uso do ácido bempedoico na medicina atual para tratamento alternativo de dislipidemias, comprovou a melhora nos valores lipídicos a nível sérico em pacientes que se beneficiaram desta nova medicação (NISSEN *et al.*, 2023a). Este estudo foi finalizado no final de 2022, com uma duração de 7 anos. De modo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, foram submetidos cerca de 13.970 pacientes de diversos países. O estudo comparou a eficácia do uso da nova medicação em comparação à placebo naqueles pacientes intolerantes ou que não se adaptaram ao tratamento com estatinas. Administrou-se 180 mg/dia de ácido bempedoico (ou placebo, a depender do grupo) com acompanhamento laboratorial de lipídeos, PCR, HbA1c e outros exames pertinentes à análise do estudo durante toda a pesquisa, a cada seis meses.

Os resultados variaram. Em desfecho definido como primário, composto por eventos cardiovasculares maiores (MACE-4: infarto agudo do miocárdio não-fatal, acidente vascular cerebral não-fatal, morte cardiovascular ou revascularização cerebral) houve uma redução de 13% do *hazard ratio* (risco cardiovascular, calculado com base no resultado dos participantes que usaram AB e placebo) nos pacientes. Já em relação ao MACE-3, que aparece apenas em análises secundárias e focando apenas nos eventos mais gerais (morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio não-fatal e acidentes vascular cerebral não-fatal), também foi observada uma redução consistente (cerca de 15%), reforçando a eficácia do fármaco (AGGARWAL *et al.*, 2023).

A distinção entre MACE-3 e MACE-4 é relevante, pois enquanto o primeiro reflete eventos diretamente associados à mortalidade e morbidade cardiovascular, o segundo acrescenta procedimentos de revascularização, ampliando a sensibilidade do desfecho, mas com menor especificidade clínica.

Os efeitos adversos, entretanto, apareceram em cerca de 3% do grupo populacional estudado. Este fármaco foi associado a um aumento sérico dos níveis de ácido úrico, com consequente incidência de hiperuricemia e gota. Sobre outros efeitos adversos, como miopatia e rabdomiólise, estes não foram associados ao uso do ácido bempedoico, ao contrário das estatinas. Uma vez que a enzima que transforma o fármaco em sua forma ativa, ACSVL1, não está predominantemente presente na musculatura esquelética, mas na hepática. Esse mecanismo também serve para explicar os casos relatados de colelitíase, que muito provavelmente se relacionam com o metabolismo hepático do medicamento, além de casos com elevação da creatinina sérica e de enzimas hepáticas.

Tabela 4.1 Incidência dos efeitos adversos relatados no Grupo Ácido Bempedoico e no Grupo Placebo

Incidência	Ácido Bempedoico	Placebo
Hiperuricemia	10,9%	5,6%
Gota	3,1%	2,1%
Distúrbios musculares	15,0%	15,4%
Colelitíase	2,2%	1,2%
Creatinina sérica	~10,3%	~8,1%
Enzima hepáticas	~4,5%	~2,6%

Legenda: Distúrbios Musculares englobaram mialgia, espasmos musculares, fraqueza muscular, miopatia e rabdomiólise. **Fonte:** Adaptado de NISSEN *et al.*, 2023b.

A partir dos resultados do estudo *CLEAR Outcomes*, como exposto na **Tabela 4.1**, observa-se que os eventos adversos relacionados ao ácido bempedoico apresentaram baixa frequência e, em sua maioria, manifestaram-se de forma leve e com caráter reversível, quando comparados ao período basal dos pacientes. Esses achados corroboram o perfil de segurança do fármaco, evidenciando seu potencial como opção terapêutica eficaz para o controle da hipercolesterolemia e controle de desfechos cardiovasculares adversos.

CONCLUSÃO

As doenças cardiovasculares permanecem sendo a principal causa de morte no mundo, correspondendo a 13% do total de óbitos, enquanto doenças cerebrovasculares ocupam a terceira posição (WHO, 2021). Esse cenário evidencia a persistência de fatores de risco cardiovasculares e a necessidade de intervenções terapêuticas eficazes para seu manejo. O ácido bempedoico surge como uma nova opção em pacientes com tratamento não otimizado devido à intolerância ao uso de estatinas, demonstrando redução significativa do LDL-C, impacto favorável em desfechos cardiovasculares e alto perfil de segurança aliado à baixa incidência de

mialgia e miopatias. Esses achados contribuem para minimizar a possibilidade de iatrogenia e otimizar a relação risco-benefício do tratamento terapêutico.

Apesar dos resultados promissores, o estudo *CLEAR Outcomes* trouxe consigo algumas limitações metodológicas que devem ser consideradas. O ensaio clínico obteve predominância na seleção de indivíduos brancos acima de 90% tanto no grupo do ácido bempedoico quanto no grupo placebo, aumentando a possibilidade de viés de seleção e limitação na generalização dos resultados para populações de outras raças e etnias.

Atualmente, o ácido bempedoico representa uma alternativa no manejo farmacológico da dislipidemia, especialmente em pacientes com intolerância ou resposta insuficiente à terapia

hipolipemiante prévia. Nos próximos anos, espera-se que novas pesquisas com seguimento prolongado possam nos elucidar ainda mais seu efeito em desfechos adversos e marcadores metabólicos e inflamatórios, além de reafirmar a segurança do fármaco em outros contextos, etnias e faixas etárias.

Com a incorporação do ácido bempedoico na prática clínica e sua liberação regulatória, torna-se imperativa a continuidade no desenvolvimento de estratégias voltadas à redução da carga de doenças e DALY (*Disability-adjusted life years*). O fármaco torna-se, assim, promissor para desempenhar um papel relevante no cuidado ao paciente, permitindo a individualização da terapia hipolipemiante conforme riscos cardiovasculares, perfil genético e tolerabilidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGGARWAL, M. *et al.* Impact of bempedoic acid on total cardiovascular events. *JAMA Cardiology*, v. 8, p. 1010, 2023. doi: 10.1001/jamacardio.2023.2771.
- BALLANTYNE, C.M. *et al.* Role of bempedoic acid in clinical practice. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, v. 35, p. 853, 2021. doi: 10.1007/s10557-021-07147-5.
- GRUNDY, S.M. *et al.* 2018 Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, v. 139, e1082, 2019. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625.
- MACH, F. *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, v. 41, p. 111, 2020. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- NISSEN, S.E. *et al.* Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *The New England Journal of Medicine*, v. 388, p. 131, 2023a. doi: 10.1056/NEJMoa2215024.
- NISSEN, S.E. *et al.* Bempedoic acid for primary prevention of cardiovascular events in statin-intolerant patients. *JAMA*, v. 330, p. 131, 2023b. doi: 10.1001/jama.2023.9696.
- RUSCICA, M. *et al.* Bempedoic acid: for whom and when. *Current Atherosclerosis Reports*, v. 24, p. 791, 2022. doi: 10.1007/s11883-022-01054-2.
- RUSCICA, M. *et al.* Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR Outcomes randomized trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 11, p. 234, 2023. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00316-9.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. The top 10 causes of death. World Health Organization, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Acesso em: 21 ago. 2025.