

Maria João Costa Grilo

Terapêutica Farmacológica Das Dislipidémias

Questões Actuais e Consequências a Longo Prazo



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2012

Maria João Costa Grilo

Terapêutica Farmacológicas das Dislipidémias

Questões Actuais e Consequências a Longo Prazo

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2012

Terapêutica Farmacológicas das Dislipidémias

Questões Actuais e Consequências a Longo Prazo

Trabalho realizado por:

Trabalho apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção
do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

RESUMO

As doenças cardiovasculares, nomeadamente os acidentes vasculares cerebrais e a doença isquémica do coração (DIC) são as principais causas de mortalidade em Portugal. A dislipidemia constitui um dos factores de risco cardiovascular que pode ser controlado para reduzir a morbimortalidade associada.

A terapêutica farmacológica constitui um dos principais pilares na abordagem da dislipidemia mas sendo terapias prolongadas colocam-se questões sobre os seus efeitos a longo prazo.

Na prática clínica são utilizados fármacos com acção predominante na hipercolesterolemia (as estatinas, a ezetimiba e as resinas de ligação a ácidos biliares), e na hipertrigliceridemia (ácido nicotínico e fibratos).

Os efeitos colaterais a longo prazo podem ser controlados sendo alguns deles pouco frequentes o que permite uma utilização segura, sendo necessário a monitorização terapêutica adequada. Tendo este aspecto em consideração, a prescrição da medicação hipolipemiante pode ser feita de acordo com as metas lipídicas pré definidas, empregando-se as doses necessárias e suficientes para tal, eventualmente com associação de fármacos.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases, including stroke and ischemic heart disease (IHD) are the leading cause of mortality in Portugal. Dyslipidemia is one of the cardiovascular risk factors that controlled to reduce related morbidity and mortality. Drug therapy is one of the main options in the approach to dyslipidemia but prolonged therapy raises concerns about its long-term effects.

In clinical practice can be used medications acting predominantly in hypercholesterolemia (statins, ezetimib and resins binding bile acids) and hypertriglyceridemia (fibrates and nicotinic acid).

The long-term side effects can be controlled and some rare but therapeutic surveillance is required. Usually the prescription of lipid lowering medication can be made according to predefined lipid targets, using full dosis if needed ad drug-combination in selected cases.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de aproveitar este espaço para manifestar toda a minha gratidão e apreço a todas as pessoas que fizeram com que a realização desta monografia se torna-se proveitosa, agradável e interessante.

Sendo assim, agradeço á minha família, em especial aos meus pais e irmã, por todo o apoio. Sem eles a concretização desta licenciatura não seria possível.

Aos professores, amigos, e colegas que partilharam todo o meu percurso académico ao longo desta licenciatura.

Ao meu orientador, Prof. Doutor Sérgio Gonçalves, pelo seu contributo e disponibilidade que demonstrou ao longo da realização desta monografia.

Por último á Universidade Fernando Pessoa que me marcará para sempre.

A todos, um muito obrigado.

ÍNDICE

I. Introdução.....	1
II. Transportes de lípidos no sangue.....	3
III. Classificação e Diagnóstico.....	7
IV. Factores de Risco.....	11
V. Manifestações Clínicas.....	12
VI. Terapêutica.....	15
VII. Fármacos Hipolipemiantes.....	18
VII.1. Estatinas – Inibidores Competitivos da HMG-CoA Redutase	18
VII.1. i. Mecanismo de Acção.....	20
VII.1.ii. Farmacocinética.....	21
VII.1.iii. Uso Terapêutico.....	21
VII.1.iv. Efeitos secundários / Segurança a longo prazo.....	23
VII.2. Ezetimiba.....	25
VII.2.i. Farmacocinética.....	26
VII.2.ii. Uso Terapêutico.....	27
VII.2.iii. Efeitos Secundários / Segurança a longo prazo.....	28
VII.3. Resinas de ligação a ácidos biliares.....	29
VII.3. i. Mecanismo de Acção.....	29
VII.3.ii. Uso Terapêutico.....	30
VII.3.iii. Efeitos Secundários / Segurança a longo prazo.....	31
VII.4. Ácido Nicotínico.....	32
VII.4. i. Mecanismo de Acção.....	33
VII.4.ii. Farmacocinética.....	34
VII.4.iii. Uso Terapêutico.....	35
VII.4.iv. Efeitos Secundários / Segurança a longo prazo.....	36
VII.5. Fibratos.....	37

VII.5. i. Mecanismo de Acção.....	37
VII.5.ii. Farmacocinética.....	39
VII.5.iii. Uso Terapêutico.....	40
VII.5.iv. Efeitos Secundários / Segurança a longo prazo.....	41
VIII. Papel do farmacêutico no tratamento das dislipidemias.....	43
IX. Conclusão.....	46
Referencias Bibliográficas.....	48

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura das lipoproteínas.....	3
Figura 2: Metabolismo dos lípidos no sangue.....	5
Figura 3: Mecanismo de Desenvolvimento da Aterosclerose.....	13
Figura 4: Correlação entre a redução do LDL e taxas de eventos de DAC.....	19
Figura 5: Mecanismo de acção das estatinas.....	20
Figura 6: Mecanismo de acção de ezetimibe.....	25
Figura 7: A média de variação percentual das concentrações plasmáticas de LDL-C, TG e HDL-C, em pacientes com terapêutica de ezetimibe, comparados com placebo.....	27
Figura 8: Alterações (%) que o ácido nicotínico provoca no perfil lipídico.....	32
Figura 9: Mecanismo de acção do ácido nicotínico.....	34
Figura 10: Mecanismo de acção dos fibratos.....	38

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Origem e constituição das lipoproteínas.....	4
Tabela 2- Classificação das hiperlipidemias segundo Fred Erickson.....	8
Tabela 3- Valores de referência para o diagnóstico das dislipidemias em adultos com mais de 20 anos.....	9
Tabela 4- Efeito lipídico de alguns factores não Farmacológicos.....	15
Tabela 5- As principais terapêuticas no tratamento da dislipidemia.....	17
Tabela 6- Redução dos valores de LDL correspondente a cada estatina (mg).....	22
Tabela 7- Diferenças entre 1g/dia para 2g/dia de ácido nicotínico.....	35
Tabela 8- Fibratos: pico máximo de acção, semi-vida, apresentação e doses habituais.....	39

ABREVIATURAS

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

AGL – Ácidos Gordos Livres

AMP-c – Adenosina 3` . 5` - Monofosfato Cíclico

Apo – Apoproteína

ATGL – *Adipocyte-Triacylglycerol-lipase*

ATP – Adenosina Trifosfato

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CT – Colesterol Total

DAC – Doença Arterial Coronária

DCC- Doença Cardíaca Coronária

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

GPR 109 A – Receptor G-Proteína Especifico 109^a

HDL – Lipoproteína de Alta Densidade, do inglês *High Density Lipoprotein*

HDL-c – Lipoproteína de Alta Densidade, do inglês *High Density Lipoprotein Cholesterol*

HMG-CoA – Hidrxi-metil-glutaril-Co-enzima A

LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade, do inglês *Low Density Lipoprotein*

LDL-c – Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade, do inglês *Low Density Lipoprotein Cholesterol*

MCP-1 – Proteína 1 Quimioattractiva de Monócitos, do inglês *Monocyte Chemoattractant protein-1*

NO – Oxido Nítrico

PPAR-a – Receptores Activados de Proliferação dos Proxissomas - alfa

VLDL – Lipoproteína de Muita baixa densidade, do *inglês Very Low Density Lipoprotein*

SPA – Sociedade Portuguesa de Aterosclerose

TG – Triglicerídeos

WHO – Organização Mundial de Saúde, do inglês *World Health Organization*

I. Introdução

Designam-se por dislipidemias as alterações metabólicas decorrentes de distúrbios de qualquer fase do metabolismo lipídico, que causem um aumento na concentração sérica das lipoproteínas e/ou dos triglicerídeos (TG).

Uma das principais causas de aterosclerose é a elevação dos valores normais de colesterol e de triglicéridos no sangue. Esta doença pode ter origem em factores genéticos, causas secundárias (estilo de vida, medicamentos ou doenças subjacentes), ou ser multifactorial. Uma dieta rica em gorduras saturadas, colesterol, glúcidos, calorias e álcool, assim como estilo de vida sedentário contribuem significativamente, para o estabelecimento da dislipidemia (Clayton *et al.*, 2002).

A importância do diagnóstico e tratamento adequado da dislipidémia deve-se á sua associação com a aterosclerose, especialmente demonstrada no caso da doença arterial coronária (DAC). Nos últimos anos, vários estudos clínicos e epidemiológicos têm demonstrado uma relação directa entre o aumento dos níveis de colesterol e o alto risco de ocorrência de DAC, que associada a outras complicações da aterosclerose, tais como acidente vascular cerebral (AVC) e doença vascular periférica, constituem a principal causa de morte nos países desenvolvidos, incluindo Portugal (Clayton *et al.*, 2002).

Em 2004 as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 17,1 milhões de mortes em todo o mundo, sendo que 7,2 milhões morreram com doença arterial coronária (DAC), e 5,7 milhões devido a acidente vascular cerebral (AVC). Portugal não é excepção, tendo vindo a observar-se que cerca de 40% das mortes são devido a doença cardiovascular (WOH 2004).

De acordo com um estudo Organização Mundial de Saúde (OMS), registaram-se em Portugal, no ano de 2002, 10 mil mortes por AVC (Borges *et al.*, 2009).

Para o tratamento de hiperlipidemias, o uso de medicamentos antihiperlipidémicos deve ser usado apenas quando a dieta, o exercício físico e a redução de peso não tiverem sucesso na redução dos níveis de lipoproteínas (Clayton *et al.*, 2002).

A terapia medicamentosa é usada complementarmente ás medidas dietéticas e á correcção de outros factores de risco cardiovasculares modificáveis. A selecção dos pacientes a serem tratados com fármacos é uma controversa, não apenas por razões de custo, mas também pelo facto de o benefício ser maior para aqueles com maior risco: com doença aterosclerótica sintomática (prevenção secundaria), com vários factores de risco cardiovasculares, bem como aqueles com as concentrações plasmáticas mais altas de colesterol. Os principais agentes usados clinicamente são (Rang *et al.*, 2007):

- Estatinas;
- Fibratos;
- Ácido nicotínico;
- Ezitimiba;
- Resinas.

Esta monografia tem como principal objectivo explicar as diferentes opções e estratégias terapêuticas na dislipidémia assim como a abordagem dos aspectos de segurança, inclusive a longo prazo, da utilização destes fármacos.

II. TRANSPORTES DE LÍPIDOS NO SANGUE

Os lípidos e o colesterol são transportados através da corrente sanguínea na forma de complexos macromoleculares de lípidos e proteínas conhecidos como lipoproteínas. Assim para melhor entender o metabolismo dos lípidos é fundamental conhecer a função, e estrutura das lipoproteínas.

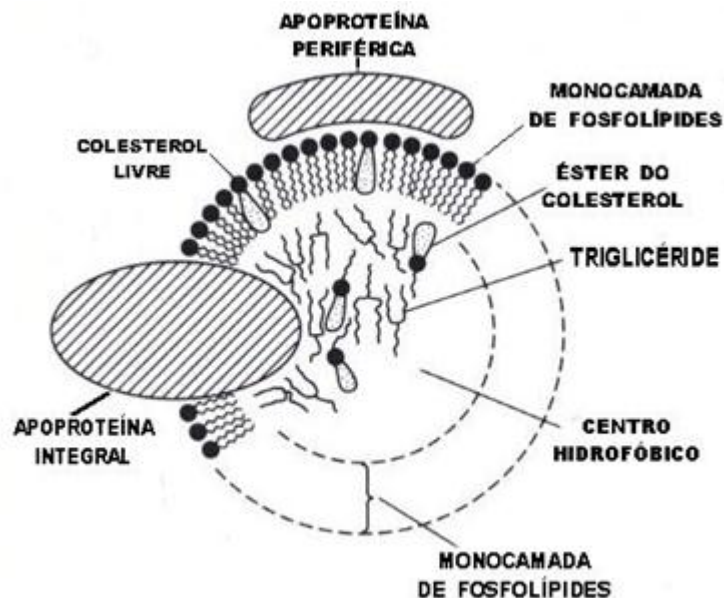


Figura 1- Estrutura das lipoproteínas. Fração lipídica (colesterol livres e esterificado, TG e fosfolípidos). Fração proteica (apoproteínas, que conferem estabilidade estrutural e actuam como ligantes em interações lipoproteína-receptor) (adaptado de <http://www.peprotechec.com/>: Brunton *et al.*, 2007).

As lipoproteínas (Figura 1) são partículas existentes no plasma, de peso molecular elevado, cuja função é o transporte de lípidos apolares, fundamentalmente triglicérides e ésteres de colesterol provenientes da alimentação e da síntese no fígado e tecido adiposo (Murray *et al.*, 2003).

As lipoproteínas consistem num centro lipídico hidrofóbico, que inclui triglicerídeos e ésteres de colesterol, encerrado em uma capa hidrofílica de fosfolípidos polar com colesterol livre e apolipoproteínas ou apoproteínas (Apo). As Apo condicionam a ligação da partícula lipoproteica a enzimas específicas ou transportadores de membrana celulares. Algumas Apo são integrais e não podem ser removidas (e.g. Apo B), mas as apoproteínas periféricas (e.g. Apo C) podem transferir-se para outras lipoproteínas (Murray *et al.*, 2003) (Rang *et al.*, 2007).

Há quatro classes principais de lipoproteínas, diferindo na proporção relativa dos lípidos centrais e no tipo de Apo. Também diferem em tamanho e densidade, e esta última propriedade, determinada por ultracentrifugação, é a base para a sua classificação (Rang *et al.*, 2007). Na Tabela 1 encontram-se resumidos a origem e a constituição das principais lipoproteínas.

Tabela 1 – Origem e constituição das lipoproteínas (adaptado de Guimarães *et al.*, 2006).

Lipoproteínas	Origem	Apoproteínas	Lípidos (%)
Quilomicra	Intestino	B-48; C; E	TG (90-95)
VLDL	Fígado	B-100; C; E	TG (50-80)
(pré-β-lipoproteína)			C (8-14)
IDL	Catabolismo das VLDL	B-100; E	Semelhantes às VLDL
LDL (β-lipoproteína)	Catabolismo das IDL	B-100	TG (5-6) C (35-45)
Lipoproteína (a)	Fígado	B-100; (a)	Semelhantes às LDL
HDL (α-lipoproteína)	Fígado; intestino	A-I; A-II; E	TG (7) C (10-20)

Abreviaturas – VLDL: Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade; IDL: Lipoproteínas de Densidade Intermédia; LDL: Lipoproteínas de Baixa densidade; HDL: Lipoproteínas de Alta Densidade; TG: Triglicerídeos; C: Colesterol.

Cada classe de lipoproteínas tem um papel específico no transporte de lípidos e há vias diferentes para lípidos exógenos, endógenos e transporte reverso. Nas células epiteliais do intestino, os TG e o colesterol formam grandes partículas lipoproteínas, o quilomicra. Estas são depois segregadas para a linfa intestinal e daí para a circulação geral (Figura 2) (Guimarães *et al.*, 2006).

Nos capilares do tecido adiposo e do músculo-esquelético, os quilomicras ligam-se ao endotélio e activam a enzima lípase (lípase proteica), ocorrendo a hidrólise dos TG, libertando-se ácidos gordos livres (AGL) e monoglicérideos. Os AGL, são incorporados nos adipócitos e nas células musculares. O resto dos quilomicras volta á circulação após a dissociação do endotélio capilar, transformando-se numa partícula empobrecida em TG mas relativamente rica em colesterol (partículas remanescentes). As partículas remanescentes são, posteriormente, captadas pelos hepatócitos por endocitose (Figura 2) (Guimarães *et al.*, 2006).

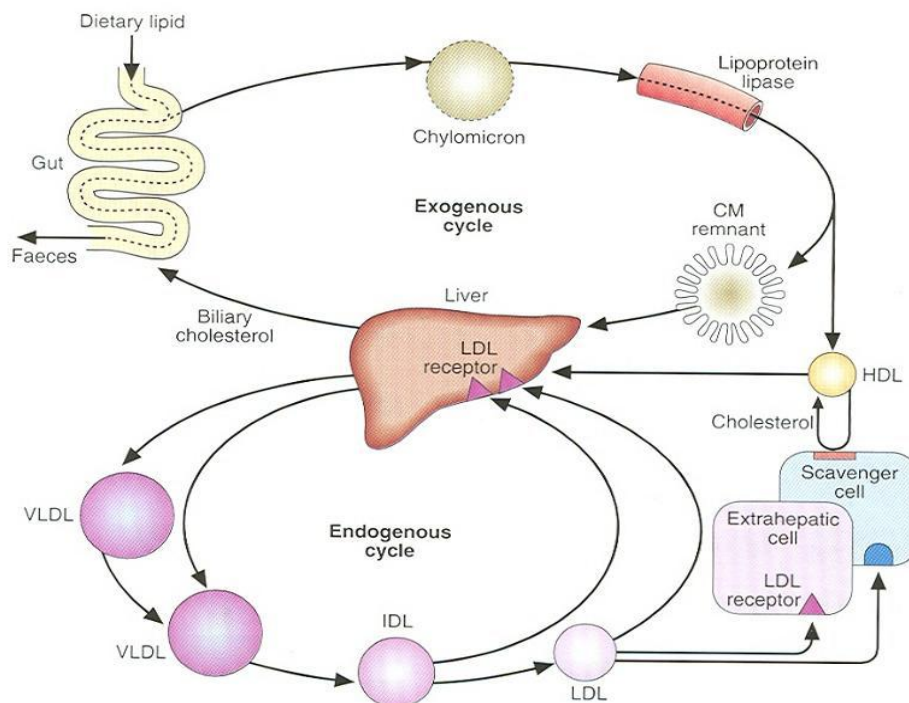


Figura 2 – Metabolismo dos lípidos no sangue (adaptado de *Lípidos*, <http://www.clinbiochem.info/studentlipids1.html>).

O fígado converte os hidratos de carbono em ácidos gordos, que após esterificação, formam os TG. Os TG são segregados na corrente sanguínea na forma de lipoproteínas de muita baixa densidade (VLDL). As partículas VLDL libertam os TG junto ao endotélio capilar, por mecanismos semelhantes ao dos quilomicra. O que resta desta hidrólise é designado de lipoproteína de densidade intermédia (IDL).

As partículas de IDL que chegam ao fígado ligam-se a receptores específicos e distintos dos receptores remanescentes dos quilomicra, os receptores das lipoproteínas de baixa densidade (LDL). As IDL que não são removidas pelo fígado perdem os TG residuais e transformam-se em partículas de LDL.

As partículas de LDL transportam o colesterol proveniente do fígado para as células extra-hepáticas (e.g. linfócitos e células musculares). Por intermédio dos receptores de LDL, existentes nas células extra-hepáticas, estas partículas são bio transformadas pelos lisossomas. O colesterol das células periféricas é incorporado no HDL que, por sua vez, é transferido para o fígado.

As HDL sintetizadas no intestino e no fígado são responsáveis pela remoção do colesterol das células periféricas. Esta importante função das HDL (transporte reverso do colesterol) torna possível a diminuição da lesão aterosclerótica (Guimarães *et al.*, 2006).

III. CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO

Há cerca de 40 anos, a comunidade científica reconheceu a necessidade de se introduzir uma classificação das dislipidemias, no intuito de ordenar os defeitos metabólicos então conhecidos. Essa classificação permitiu que se criasse uma linguagem científica universal, facilitando o prognóstico das dislipidemias. Nesse sentido, com base nos métodos laboratoriais validados na época, a organização mundial de saúde referenciou a classificação fenotípica de Fredrickson e colaboradores, em 1970, que ainda hoje constitui um método prático de se identificar eventual defeito lipídico metabólico. A classificação proposta por Fredrickson e colaboradores (Tabela 2) foi baseada nos métodos de electroforese e ultracentrifugação, além da aparência do plasma obtido de amostra no jejum, após 24 horas de repouso a 4°C. Esta classificação considera as categorias das lipoproteínas e admite os fenótipos Tipo I, Tipo IIa, Tipo IIb, Tipo III, Tipo IV, Tipo V (Chacra *et al.*, 2005).

Por serem métodos mais caros, tanto a electroforese como a ultracentrifugação, têm utilidade na presença de hipertrigliceridemias graves e é também indicada na suspeita diagnóstica da dislipidemia tipo II (Chacra *et al.*, 2005).

Entretanto, estabelecer o fenótipo das lipoproteínas plasmáticas não substitui o diagnóstico da etiologia da dislipidemia. Perante concentrações anormais de lípidos no plasma, é necessário a identificação das causas da dislipidemia. De acordo com a sua etiologia, as dislipidemias são classificadas como primárias ou secundárias (Chacra *et al.*, 2005). As dislipidemias primárias, ou familiares, resultam de defeitos genéticos (monogénicas), ou surgem como resultado da associação de factores genéticos e ambientais relacionados com o estilo de vida (poligénicas). As dislipidemias secundárias ou adquiridas, são a expressão lipídica de uma doença (e.g. hipotiroidismo, *diabetes mellitus*, insuficiência renal crónica, obesidade) ou os efeitos secundários de uma terapêutica medicamentosa (e.g. diuréticos, contraceptivos orais) (Guimarães *et al.*, 2006).

Tabela 2- Classificação das hiperlipidemias segundo Fred Erickson (adaptado de Page *et al.*, 1999).

Tipo	Lipoproteínas elevadas	Concentrações séricas de colesterol e TG	Aterogenicidade	Prevalência
I	Quilomicra	TG muito elevado; Colesterol ligeiramente elevado	Não descrito	Rara
IIa	LDL	Colesterol elevado TG normal	+++	Comum
IIb	LDL VLDL	Colesterol elevado TG elevado	+++	Comum
III	IDL	Colesterol elevado TG elevado	+++	Intermédia
IV	VLDL	TG elevado Colesterol elevado	+	Comum
V	VLDL Quilomocra	TG muito elevado; colesterol ligeiramente elevado	+	Rara

Além da classificação fenotípica e etiológica, as dislipidemias são classificadas e diagnosticadas de acordo com determinações bioquímicas. Actualmente o doseamento bioquímico é o mais usado, deve-se efectuar em jejum (idealmente com jejum de 12 horas) para maximizar o seu rigor. Segundo as actuais directrizes nacionais, a avaliação do perfil lipídico de todas as pessoas sem factores de risco, deve efectuar-se a partir dos 20 anos de idade. Uma atenção especial deve ser prestada aos doentes que apresentam mais de um factor de risco cardiovascular ou diabetes mellitus, mesmo que isoladamente, e nos portadores de doença aterosclerótica (SPA, 2010).

A tabela 3 apresenta os valores de referência para adultos, a partir dos 20 anos de idade, sem factores de risco, de acordo com a National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III.

Tabela 3- Valores de referência para o diagnóstico das dislipidemias em adultos com mais de 20 anos (adaptado de NHLBI, 2010).

Lípidos	Valores	Nível
Colesterol Total	<200	Ótimo
	200-239	No limite
	≥240	Alto
LDL	<100	Ótimo
	100-129	Desejável
	160-189	No limite
	≥190	Alto
HDL	<40	Baixo
	>60	Alto
Triglicerídeos	<150	Ótimo
	150-200	No limite
	201-599	Alto
	≥500	Muito Alto

A classificação bioquímica considera a determinação do colesterol total, dos triglicerídeos e do colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) por meio de métodos directos de determinação. Não discrimina os padrões das diferentes lipoproteínas (Chacra *et al.*, 2005). Compreende quatro tipos principais bem definidos:

- a) Hipercolesterolemia isolada: elevação isolada do colesterol total, que corresponde ao aumento do colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-colesterol).
- b) Hipertrigliceridemia isolada: elevação isolada dos triglicerídeos, que reflecte o aumento das partículas de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) ou dos quilomicras ou de ambos.

- c) Hiperlipidemia mista: valores aumentados de colesterol total e triglicéridos, em proporções variáveis.
- d) HDL-colesterol baixo: isolado ou em associação com aumento de LDL-colesterol ou de triglicéridos.

Como a dislipidemia pode cursar de forma silenciosa, é importante rastreá-la logo no início da idade adulta e repetir as análises de forma regular ao longo da vida. Esta avaliação deve ser enquadrada no contexto da presença de outros factores de risco cardiovascular (e.g. o tabagismo, a hipertensão arterial, a diabetes ou a obesidade) (NHLBL, 2010).

IV. FACTORES DE RISCO

No último século, alguns factores e tendências como economia de escala, economia de mercado, sociedade de consumo e urbanização social, entre outros, o ser humano tem adoptado um estilo de vida que cria condições ambientais para que genes passem a ter expressão inadequa (Martinez *et al.*, 2005).

O estilo de vida sedentário e um padrão nutricional irregular, com ingestão excessiva de gorduras, nomeadamente saturadas, constituem os factores de risco mais relevantes para o desenvolvimento da dislipidemia nos países ocidentais. Estes factores estão também subjacentes no desenvolvimento de outras doenças de grande impacto para a saúde pública, como obesidade e a diabetes mellitus, esta última, uma causa cada vez mais importante de dislipidemias (FPC, 2010).

Numa sociedade que ingere álcool em excesso, pratica uma nutrição hipercalórica, de hábitos como o tabagismo, a utilização de alguns medicamentos (e.g. diuréticos ou contraceptivos orais), vai favorecer o desenvolvimento de uma situação de dislipidemia. (FPC, 2010) e (Martinez *et al.*, 2005).

V. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

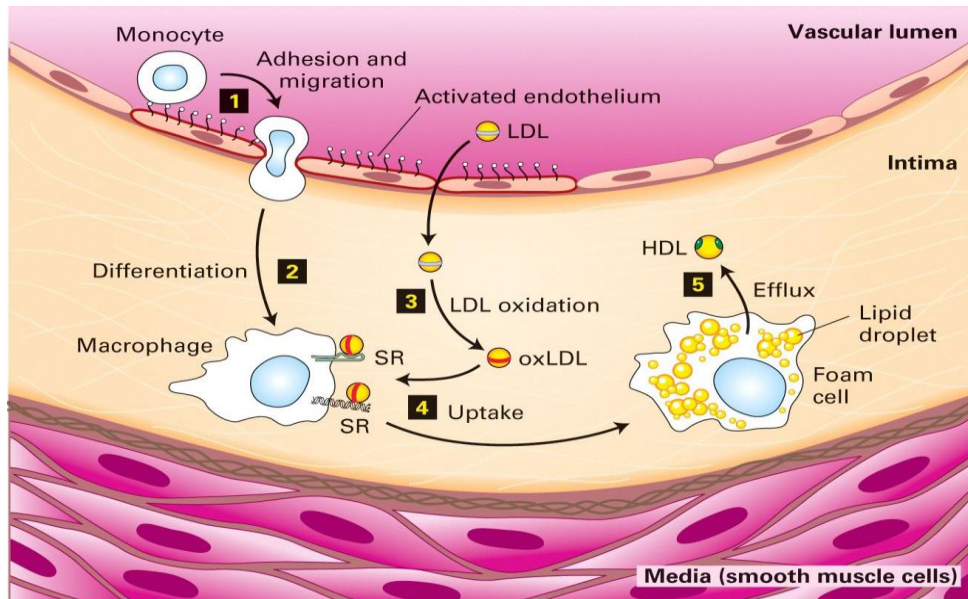
A aterosclerose, é uma doença progressiva caracterizada pela acumulação de lípidos e componente fibroso nas artérias, é a principal causa da doença arterial coronária e de acidente vascular cerebral, sendo responsável por aproximadamente 50% das mortes em países ocidentais.

Actualmente, a aterosclerose é compreendida como uma doença inflamatória e não meramente como um acúmulo passivo de lípidos na parede arterial. O processo inflamatório crónico envolve o endotélio arterial e culmina com as complicações da aterosclerose, que pode ser causado por uma resposta inflamatória ou por factores como o stresse oxidativo desencadeados por partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) oxidada, infecções crónicas e formação de radicais livres, entre outros (Barter *et al.*, 2004).

Certos factores de risco, como a dislipidemia, a hipertensão arterial, provocam lesão endotelial, com conseqüente disfunção endotelial, resultando numa elevada permeabilidade, na adesão leucocitária e no potencial trombo (Barter *et al.*, 2004).

A formação de uma placa de ateroma inicia-se com a acumulação de LDL, de outras moléculas e células, no espaço sub-endotelial. As LDL aprisionadas são modificadas por um processo de oxidação por acção de espécies reactivas de oxigénio (Borges, 2009).

As LDL plasmáticas, quando chegam á região de íntima arterial e em contacto com os radicais livres presentes nesse local, sofrem oxidação, induzindo um processo inflamatório com intervenção dos monócitos e linfócitos T. Os monócitos são atraídos para o espaço sub-endotelial por intermédio da proteína 1 quimioattractiva de monócitos (MCP-1), cuja a produção é estimulada pelas LDL oxidadas (Figura 3) (Araujo *et al.*, 2005).



(a)

Figura 3- Mecanismo de desenvolvimento da aterosclerose (adaptado de http://www2.uah.es/mapa/seminarios/activos/U.Mayores/Ateroma3_jpg.jpg).

Quando na íntima arterial, os monócitos passam a expressar receptores de captura de LDL oxidadas para as fagocitar, diferenciam-se em macrófagos e, posteriormente, transformam-se em células espumosas. Os macrófagos libertam diversas citocinas, que estimulam as células endoteliais a expressar proteínas de adesão, resultando na fixação de monócitos do sangue no endotélio antes da sua contração na parede da artéria por intermédio da MCP-1 (Barter *et al*, 2004). Por sua vez, as células espumosas também produzem citocinas e factores tecidulares que induzem uma resposta inflamatória imunitária (Figura 3).

A produção de mediadores inflamatórios promove a proliferação das células musculares lisas vasculares e do colagénio, contribuindo para o crescimento do ateroma e para a formação da placa fibrosa envolvente. Por outro lado, aumento da concentração de LDL oxidado no interior da célula vai induzir a um maior consumo de NO (óxido nítrico), acentuando a produção de radicais livres de oxigénio, assegurando a continuidade de formação de LDL oxidadas no espaço sub-endotelial e, conseqüentemente, o aumento de células espumosas (Araújo *et al*, 2005) (Borges, 2009).

Os macrófagos degradam os constituintes da matriz extracelular, desencadeando a apoptose das células espumosas, das células do músculo liso, e dos macrófagos acumulados nesta região da parede vascular. A libertação do conteúdo lisossomais e a vesiculação por morte celular actuam quer nos constituintes extra-celulares circundantes da parede, prolongando a resposta inflamatória e imunitária, contribuindo para a instabilidade da lesão aterosclerótica (Borges, 2009).

A lesão aterosclerótica é caracterizada pela acumulação de depósitos de gordura, que crescem lentamente para o interior do lúmen arterial, podendo provocar uma redução do aporte sanguíneo aos órgãos vitais tendo como consequência os acidentes vasculares cerebrais (AVC), angina de peito, enfarte do miocárdio e a doença vascular periférica (Clayton *et al.*, 2002).

Em certos casos é possível ocorrer a ruptura da placa existente no vaso, precipitando a formação de trombo, que podem obstruir ou não o vaso sanguíneo, que no caso das artérias coronárias é o evento subjacente ao EAM (Vosper, 2009).

VI. TERAPÊUTICA

O objectivo do tratamento das dislipidemias é reduzir as concentrações plasmáticas de lipoproteínas termogénicas, reduzindo a acumulação de lípidos na parede das artérias, prevenindo o aparecimento de aterosclerose e, posteriormente, das doenças cardiovasculares (Delucia *et al*, 2002).

A primeira estratégia terapêutica para o tratamento das hiperlipemias após a exclusão de factores secundários baseia-se em alterações do estilo de vida, promovendo a cessão tabágica, o aumento da actividade física regular, a optimização do padrão nutricional e a manutenção do peso ideal. Muitos dos benefícios subjacentes á terapêutica não farmacológica passam pela regularização do padrão de ingestão alimentar ao longo do dia, em que o National Cholesterol Education Programme (NCEP) recomenda, a diminuição da ingestão de gorduras, de álcool e de açucars, o aumento do consumo de fibras, de agentes anti-oxidantes e de hidratos de carbono de absorção lenta (Magalhães *et al.*, 2005). Os efeitos dos lípidos de alguns factores não farmacológicos de acordo com o relatório do NCEP estão resumidos na tabela 4.

Tabela 4: Efeito lipídico de alguns factores não Farmacológicos (adaptado de Mendes, 2004).

Factores	LDL	HDL	TG
Perda de peso	±	↑	↓
Exercício	±	↑	↓
Gorduras saturadas	↑	↑	±
Gorduras poliinsaturadas	↓	↓/±	±
Gorduras monosaturadas	↓	±	±
Fibras	↓	↑	↓
Álcool	±	↑	↑
Tabaco	±	↓	±

A dieta e o exercício físico constituem a terapêutica de base para a prevenção de doenças cardiovasculares. Todavia, a terapêutica não farmacológica é por vezes insuficiente, uma vez que aproximadamente dois terços do colesterol (dependendo de pessoa para pessoa) presente no organismo humano são produzidos pelo fígado, tornando necessário muitas vezes o recurso ao tratamento farmacológico (Delucia *et al*, 2002).

Nos casos em que não seja possível o controlo da dislipidemia por alterações do estilo de vida deve associar-se a implementação de um tratamento farmacológico. A selecção de um fármaco hipolipemiante deve ser fundamentada atendendo a diversos critérios, como por exemplo, o tipo de dislipidemia a tratar, o efeito do fármaco nos lípidos e nas diversas lipoproteínas plasmáticas, a facilidade de administração e o perfil de efeitos adversos, os efeitos na morbilidade e na mortalidade cardiovascular, a segurança a longo prazo e as eventuais interações farmacocinéticas (SPA, 2010) (Magalhães *et al*, 2005). A Tabela 5 apresenta um resumo dos efeitos lipídicos e secundários assim como os resultados clínicos das principais terapêuticas usadas no tratamento das dislipidemias.

Estes medicamentos usados para o tratamentos das dislipidemias podem ser classificados, de forma simples, os que actuam principalmente sobre o colesterol e aqueles que actuam principalmente sobre os triglicérides. Esta classificação traz, portanto, a informação de que todos eles podem, além manifestarem a sua acção predominante, actuar sobre as outras fracções do perfil lipídico, como LDL-c, HDL-c, triglicérides e VLDL-c. Os que actuam principalmente sobre o colesterol são as estatinas, a ezetimiba e as resinas, enquanto os que actuam preferencialmente sobre os triglicérides são os fibratos e o ácido nicotínico (Diament *et al*, 2005).

Tabela 5- As principais terapêuticas no tratamento da dislipidemia (adaptado de Lin *et al*, 20010)

Classe Farmacológica	Efeitos lipídicos	Resultados Clínicos	Efeitos Secundários
Estatinas	LDL-c ↓ 18%-55%	↓ EAM	Miopatia
	HDL-c ↑ 5%-15%	↓ Mortalidade	↑ Transaminases
	TG ↓ 7%-30%	↓ AVC	
Acido Nicotínico	LDL-c ↓ 5%-25%	↓ EAM	<i>Flushing</i> Hiperglicémia
	HDL-c ↑ 15%-35%	↓ Mortalidade	Hiperuricémia
	TG ↓ 20%-50%	(possivelmente)	Desconforto gástrico
			Hepatoxicidade
Fibratos	LDL-c ↓ 5%-20%		Dispepsia
	HDL-c ↑ 10%-20%	↓ EAM	Litíase biliar
	TG ↓ 20%-50%		
Resinas	LDL-c ↓ 15%-30%	↓ EAM	Obstipação/Diarreia
	HDL-c ↑ 3%-5%	↓ Mortalidade	↓ Absorção de outros fármacos
	TG =		
Inibidores da absorção do colesterol	LDL-c ↓ 15%-20%		Dor lombar
	HDL-c ↑ 1%	↓ EAM	Artralgias
	TG ↓ 8%		Diarreia

VII. FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTE

O tratamento farmacológico das dislipidemias, em particular da hipercolesterolemia, reveste-se de grande relevância, não só pela possibilidade de regressão e/ou estabilização de placas ateroscleróticas, como também pela possibilidade da diminuição da morbidade e da mortalidade dependentes de comprometimento aterosclerótico. O advento de novos fármacos tem, nesse sentido, proporcionado o controle prolongado e relativamente seguro de indivíduos dislipidémicos, especialmente os hipercolesterolémicos. Nos próximos capítulos vão ser abordados aspectos terapêuticos dos fármacos, actualmente indicados na prática clínica, com acção predominante na hipercolesterolemia e na hipertrigliceridemia (Diament *et al.*, 2005).

Os fármacos com acção predominante na hipercolesterolemia incluem as estatinas (actuam na síntese intracelular do colesterol), a ezetimiba (inibidores específicos da absorção de colesterol) e as resinas de ligação a ácidos biliares. Em relação aos fármacos que actuam de forma predominante na hipertrigliceridemia são os fibratos e ácido nicotínico.

VII. 1. Estatinas – inibidores competitivos da HMG-CoA redutase

As estatinas actuam no fígado, que é o principal local de síntese de colesterol e depuração de LDL. Actualmente fazem parte dos hipolipemiantes mais eficazes em reduzir o LDL apresentando maior evidência de benefícios clínicos, sendo conseqüentemente os fármacos mais utilizados nas hiperlipidemias.

Comos as estatinas apresentam estrutura química semelhante, vão ser abordadas as diferentes estatinas em conjunto. Porém, é de salientar, que apesar da similaridade das estruturas químicas e mecanismos de acção, as estatinas diferem significativamente quanto á sua potencia farmacológica (Delucia *et al.*, 2002).

A lovastatina e a sinvastatina são pró-fármacos inactivos de lactona que são hidrolisados no trato gastrointestinal em derivados beta-hidroxílicos activos. Enquanto que a pravastatina e a fluvastatina são fármacos activos na sua forma de administração. Cerca de 30-50% da dose

ingerida de lovastatina e de pravastatina são absorvidas, em contraste com a fluvastatina, cuja a absorção é quase completa. (Bertram *et al.*, 1994)

As estatinas reduzem o colesterol total e LDL no plasma e, em menor grau, os triglicérides. Além disso, estudos de prevenção primária e secundária de doenças coronárias têm demonstrado que esses fármacos reduzem a morbidade causada por DAC (Figura 4).

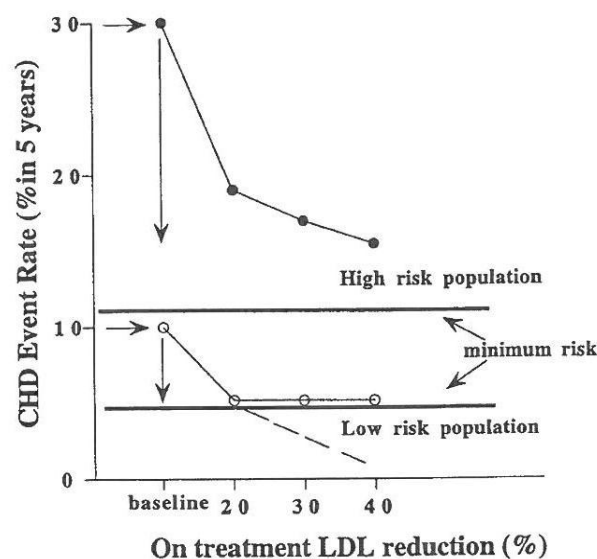


Figura 4: Correlação entre a redução do LDL e taxas de eventos de doença coronária, determinada por análises de subgrupos dos principais ensaios de estatina. As setas horizontais mostram o alto risco de CHD em 5 anos (taxa de eventos de 30%), relativamente à população de risco (taxa de 10%). As setas verticais representam redução de risco de CHD produzido pelo tratamento de redução do LDL. As linhas grossas horizontais representam o risco mínimo, não influenciado por tratamento de redução de LDL (risco mínimo). A linha tracejada representa a redução da taxa de CHD na população de menor risco CHD indica doença coronária (adaptado de Maron *et al.*, 2000).

Isso deve-se provavelmente ao seu efeito antiaterogênico, além da sua actividade hipolipemiante. Estudos clínicos em pacientes com ou sem coronariopatia e com ou sem hipercolesterolemia têm redução de risco em acidentes coronários (cerca de 30%), sendo o benefício directamente proporcional ao risco de desenvolvimento de DAC (Maron *et al.*, 2000).

VII.1.i. Mecanismo de Acção

As estatinas actuam numa etapa precoce e limitante da via metabólica da síntese de colesterol, como inibidores específicos, reversíveis, competitivos e dose-dependente da enzima hidrometilglutaril CoA redutase (HMG) hepática, a enzima responsável pela conversão da HMG-CoA a mavalonato, um precursor do colesterol. A inibição decorre do facto de as estatinas possuírem na molécula um componente da estrutura análoga á HMG-CoA, o substrato natural da enzima. Desta forma á um aumento na expressão de receptores hepáticos de LDL, responsáveis pela remoção hepática dessa lipoproteína, intensificando também a remoção de precursores de LDL, ou seja, de IDL e VLDL (Figura 5) (Mukesh *et al.*, 2005).

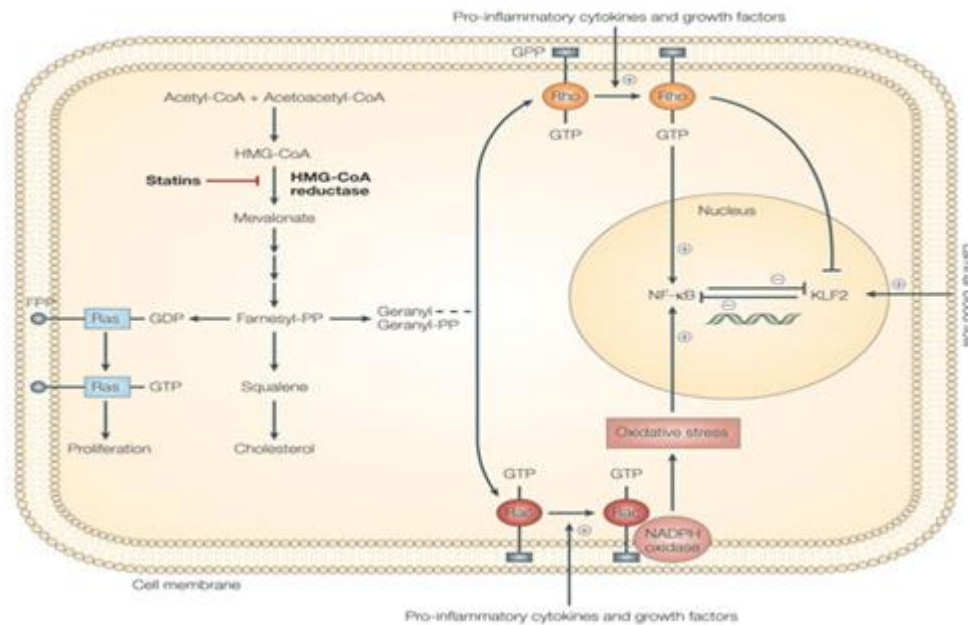


Figura 5: Mecanismo de acção das Estatinas (adaptado de Mukesh *et al.*, 2005).

A síntese hepática de apoB-100 também é inibida em alguns indivíduos como resultado da inibição da síntese de colesterol, o que leva á diminuição de VLDL e consequentemente á diminuição da produção de LDL (Mukesh *et al.*, 2005).

VII. 1.ii. Farmacocinética

As estatinas sofrem efeito de primeira passagem no fígado. Admite-se que menos de 5% da dose oral alcance a circulação como fármaco activo ou metabólitos. A flusvastatina é fundamentalmente metabolizada no fígado via CYP2C9, diferente das demais, que são via CYP3A4. Como outros fármacos são raramente metabolizados pela via CYP2C9, há poucas interacções da flusvastatina com outros medicamentos. Inúmeros fármacos têm maior afinidade pela CYP3A4, portanto interacções são possíveis, como ocorre com a ciclosporina e a eritromicina (Delucia *et al.*, 2000).

No sangue ligam-se a proteínas plasmáticas. Com excepção da pravastatina, cuja ligação com a albumina plasmática é baixa (45%), as outras estatinas têm ligação superior a 95% (Maron *et al.*, 2000).

Como as Estatinas são eliminadas preponderantemente pela via biliar, podem ser utilizadas em doses normais para o tratamento das dislipidemias em pacientes com insuficiência renal ou síndrome nefrótica. Porém, são contra-indicadas nas hepatopatias crónicas, colestase, aumento das transaminases, entre outras alterações hepáticas (Delucia *et al.*, 2002).

VII. 1.iii. Uso Terapêutico

As Estatinas são indicadas para o tratamento da hipercolesterolemia comum, hipercolesterolemia familiar (forma heterozigótica ou combinada familiar), da hiperlipidemia mista, das dislipidemias secundárias (em particular, do diabetes melito, da síndrome nefrótica e do hipertiroidismo) (Maron *et al.*, 2000).

As Estatinas são eficazes, dependendo da dose, em reduzir o LDL-c plasmático em 20 a 45%. Porém deve-se definir a dose ideal de cada paciente. Assim a escolha da estatina deve basear-se na percentagem de redução do LDL que se pretende atingir. As doses equivalentes das 5 estatinas actualmente disponíveis estão descritas na Tabela 6.

Tabela 6 – Redução dos valores de LDL correspondente a cada estaina (mg) (adaptado de Maron *et al.*, 2000).

	20-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%
Atorvastatina	-	-	10	20	40	80
Fluvastatina	20	40	80	-	-	-
Lovastatina	10	20	40	80	-	-
Pravastatina	10	20	40	-	-	-
Rosuvastatina	-	-	-	5	10	20;40
Sinvastatina	-	10	20	40	80	-

Quando a terapêutica farmacológica é usada em doentes com risco alto ou moderado alto é aconselhável que a sua dosagem seja suficiente para atingir entre 30 a 40% de redução do LDL (ARS, 2006).

Na terapêutica com estatinas a diminuição de LDL-c é acompanhada de uma pequena redução de VLDL-c, sendo importante o facto de que o HDL-c plasmático aumenta 8 a 10%. Estes fármacos parecem ser igualmente eficazes na diminuição de LDL-c em uma grande variedade de pacientes, incluindo portadores de hipercolesterolemia familiar heterozigótica, hipercolesterolemia poligênica, em indivíduos com baixa de HDL-c, em diabéticos e no caso de portadores de síndrome nefrótica. Porém são ineficazes na forma homozigótica da doença por serem esses pacientes incapazes de sintetizar receptores de HDL-c (Clayton *et al.*, 2002).

Estudos clínicos em crianças e adolescentes mostraram que a lovastatina, pravastatina e a sinvastatina reduzem em cerca de 25% a LDL-c plasmática.

As estatinas também apresentam efeitos antiaterogénicos, parecem modificar muitas características da parede arterial, prevenindo o crescimento da placa aterosclerótica e/ou precipitação de eventos agudos. Os efeitos das Estatinas na restauração da actividade endotelial,

potencial antioxidante ou efeito antiproliferativo sobre células musculares lisas têm sido investigados, mas a sua relevância clínica ainda não foi estabelecida (Clayton *et al.*, 2002).

VII. 1.iv. Efeitos Secundários / Segurança a Longo Prazo

Em geral, as estatinas possuem boa margem de segurança e tolerabilidade, com incidência de efeitos adversos em menos de 2% dos pacientes. Em pequena proporção de pacientes (menos de 1%), observa-se elevação das transaminases com uso isolado de estatinas, que é reversível com a suspensão da terapia. Assim, testes de função hepática são recomendáveis antes e durante o tratamento. Se ocorrer aumento de AST e ALT, 3 vezes acima do limite superior, recomenda-se suspensão do tratamento (Maron *et al.*, 2000).

Constituem também critérios de interrupção do tratamento com as estatinas a presença de sintomas desconfortáveis, principalmente a mialgia, descrita em 1% a 7% dos casos. Assim é imprescindível a realização de exames de segurança de toxicidade muscular, sendo a análise laboratorial da creatinofosfoquinase (CPK) o mais adequado. (Faludi *et al.*, 2000).

A miopatia é um efeito colateral potencialmente perigoso das estatinas. O termo refere-se a qualquer doença dos músculos, que pode ser adquirida ou herdada e que pode se manifestar ao nascimento ou durante a vida, que engloba as diversas condições :

- Mialgia: é a dor com ou sem fraqueza muscular, não acompanhada do aumento da enzima muscular (CK).
- Miosite: refere-se aos sintomas musculares com aumento da CK. Entretanto, há possibilidade da ocorrência de aumento da CK, sem sintomas muscular. Em consequência, é recomendada a monitorização da CK durante o tratamento com as estatinas.

- Rabdomiólise: define os sintomas musculares acompanhados de aumento importante da CK (em geral acima de dez vezes o limite superior da normalidade), leva ao aumento da creatinina com disfunção renal, urina escura e mioglobínúria (Bertolami *et al*, 2005).

Os casos de rabdomiólise relatados em geral ocorreram em pacientes que administravam uma estatina associada a um ou mais medicamentos, o que seguramente contribuiu para a ocorrência do problema (Bertolami *et al*, 2005).

Alguns pacientes assintomáticos poderão apresentar aumentos da CK entre três e dez vezes o limite superior da normalidade, o que exige monitorização dos níveis da CK. Se esses níveis ultrapassarem dez vezes o limite superior da normalidade, o medicamento deverá ser suspenso até que haja normalização dos níveis (Maron *et al.*, 2000).

Algumas situações são factores de risco para a miopatia induzida pelas estatinas: interacções medicamentosas (polimedicados), altas doses das estatinas, idade avançada, sexo feminino, pequena estrutura corporal, distúrbios eletrolíticos, insuficiência renal, *diabetes melitus*, insuficiência hepática, doenças hepatobiliares obstrutivas, hipotiroidismo, período perioperatório, estatinas lipofílicas (Clayton *et al.*, 2002).

As estatinas têm sua excreção predominante pelo fígado e vias biliares. Entretanto, a pravastatina é a única delas que apresenta excreção quase que exclusivamente renal. Diante disso, ou não deve ser empregada ou, se o for, sua prescrição deve ser feita com muito cuidado em pacientes portadores de disfunção renal (Bertram *et al.*, 1994).

Além disso, as estatinas elevam a concentração plasmática de digoxina, e de estrogénios e progesterona presentes em contraceptivos (Maron *et al.*, 2000). Outros efeitos adversos como náuseas, flatulência, obstipação intestinal, cefaleias, prurido e dores musculares podem surgir, e raramente aparecem erupções cutâneas, púrpura trombocitopénica e icterícia (Bertram *et al.*, 1994).

É importante salientar que a maior percentagem de redução do LDL-c ocorre com as doses iniciais de estatinas, e cada vez que se duplica a dose, ocorre apenas um aumento adicional de 6% na redução do LDL-c. Os eventos adversos com as estatinas, apesar de pouco frequentes, estão relacionados com a dose. Assim para se adequar o perfil de risco/benefício com as Estatinas, é sempre prudente iniciar a terapia com doses mais baixas, muitas vezes eficazes e seguras, e aumentar progressivamente até obtenção das metas recomendadas para cada caso, minimizando ao máximo o potencial de eventos (Faludi *et al.*, 2005).

VII. 2. Ezetimiba

A ezetimiba é o primeiro representante de um novo grupo de drogas que inibem selectivamente a absorção de colesterol (tanto de origem dietética como a de origem biliar). Actua na borda dos enterócitos, do jejuno e no duodeno, bloqueando a acção da proteína do esterol (NPC1L), assim menos colesterol é produzido para a formação de quilomicras (Figura 6). Não interfere com a absorção de triglicéridos (TG), ou de outras vitaminas lipossolúveis, nem hormonas. Quando usado em monotropia, causa um decréscimo moderado (20%) dos valores do CT e nos valores de LDL-c. Verifica-se também uma ligeira diminuição de TG e um ligeiro aumento dos valores de HDL-c (Jurado *et al.*, 2004).

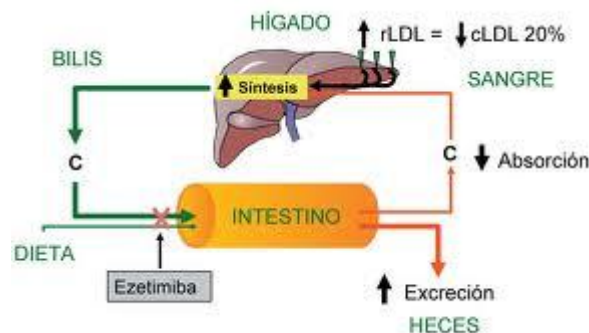


Figura 6: Mecanismo de acção da ezetimiba (adaptado de http://www.nature.com/nm/journal/v7/n12/fig_tab/nm1201-1282_F1.html).

A ezetimiba tem como principal utilização clínica o tratamento de hipercolesterolemia primária e hipercolesterolemia familiar heterozigótica, podendo ser combinada com as estatina.

VII. 2.i. Farmacocinética

A ezetimiba tem a característica de ser rapidamente captada pelas células intestinais após ingestão oral, onde sofre um processo de glucuronidação na parede intestinal originando um metabolito glucuronídeo farmacologicamente activo. Nesta forma ela é absorvida e atinge concentração plasmática máxima cerca de 1 hora após, quando então é captada pelo fígado e retorna á luz intestinal onde vai permanecer no bordo viloso dos enterócitos, bloqueando a captação dos esteróides (Vicent *et al.*, 2003).

O tempo de semivida plasmática apresenta uma variabilidade de duração efectiva que depende da idade, alcançando maior permanência plasmática nos indivíduos mais idosos. Entretanto, apesar do discreto aumento da sua absorção quando ingerida conjuntamente com a alimentação, não se observaram diferenças da concentração plasmática de ezetimiba com o índice de massa corporal ou mesmo com o sexo dos indivíduos. Além disto, o reconhecimento de picos plasmáticos sucessivos do fármaco sugerem uma forte possibilidade de haver uma recirculação entero-hepática. Estes factores dificultam uma determinação precisa de sua semivida efectiva que se estima estar entre 28-30 horas permitindo a sua administração numa única dose diária (Rang *et al.*, 2007).

A eliminação da ezetimiba e do seu derivado glucuronídeo realiza-se principalmente por via fecal (80%) e uma pequena percentagem (11%) pelo sistema renal. Pacientes com deficiência renal podem apresentar diminuição da excreção da ezetimiba sem que isto modifique significativamente a concentração plasmática máxima. O fato do metabolismo da ezetimiba não incluir as enzimas citocromo P450 confere a este fármaco baixo risco de interacção medicamentosa (Rang *et al.*, 2007).

VII.2.ii. Uso Terapêutico

A ezetimiba utilizada como monoterapia possui efeito terapêutico eficaz, mas, como as suas características farmacológicas propiciam uma acção efectiva complementar às estatinas, houve maior interesse para os efeitos desta associação.

Na prática clínica, a ezetimiba é indicada na monoterapia de hipercolesterolemia para pacientes que requerem redução moderada de LDL-c ou quando existe intolerância ao uso de estatinas. Além disso, indica-se frequentemente na terapia combinada, principalmente naqueles pacientes que não toleram doses elevadas de estatinas, ou quando, apesar da dose máxima de estatinas, são necessárias reduções ainda maiores de concentrações de LDL-c (Faludi *et al.*, 2005).

A eficácia da ezetimiba em pacientes portadores de hipercolesterolemia primária, foi observada após 12 semanas de tratamento, e verificou-se uma redução do LDL-C em média de 17% quando comparada ao placebo, assim como também pela redução dos níveis plasmáticos de triglicerídeos além do discreto aumento do HDL-Colesterol .

Este efeito da ezetimiba no LDL-C foi observado independente do perfil dos subgrupos analisados como sexo, raça ou outros factores de risco relativos ao perfil lipídico (Figura 7) (Harris *et al.*, 2003).

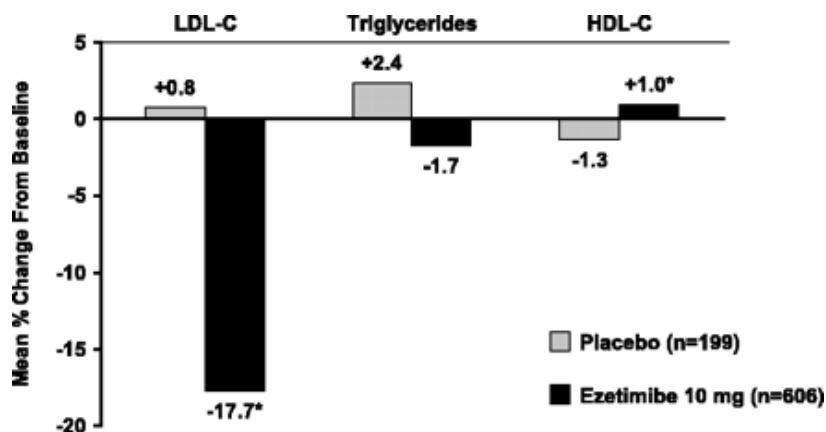


Figura 7: A média de variação percentual das concentrações plasmáticas de LDL-C, TG e HDL-C, para todos os pacientes randomizados (adaptado de Knopp *et al.*, 2003).

Em ensaios clínicos fase II utilizando-se doses diárias de 5, 10, 20 e 40 mg de ezetimiba ficou evidente que a melhor dose da redução de LDL colesterol foi de 10 mg/dia, independente do horário de ingestão do fármaco. Esta dosagem é até hoje utilizada como sendo a mais adequada para se obter bom sucesso terapêutico existindo estudos que comprovam uma redução de até 54% na absorção do colesterol o que corresponde a um decréscimo de 20,4% e 15,1% nos níveis de LDL-colesterol e colesterol total plasmático respectivamente. Resultados semelhantes foram observados noutro estudo (Knopp *et al*) randomizado, com duplo-cego e placebo controlado no qual avaliaram a segurança e eficácia do uso de 10 mg/dia de ezetimiba em pacientes portadores de hipercolesterolemia primária. É interessante verificar-se que, apesar desta redução de quase 21% nos níveis de LDL-colesterol, a ezetimiba é incapaz de alterar o tamanho das partículas desta lipoproteína (Knopp *et al*, 2003).

VII. 2.iii. Efeitos Secundários / Segurança a longo prazo

A ezetimiba é um medicamento muito bem tolerado, que raramente apresenta problemas gastrointestinais. Raros são também os casos de mialgia e radmiólise, mas os descritos foram sempre em associação com as estatinas. O tratamento com ezetimiba, não produz danos hepáticos, uma vez que o aumento das enzimas hepáticas com este medicamento é semelhante ao observado com o placebo. Mas recomenda-se que não seja utilizado em casos de dislipidémia com doença hepática aguda. Em associação com as estatinas, é bem tolerado, não favorecendo o aparecimento das alterações das transaminases, que ocorre no máximo em 2% dos casos (Bertolami *et al.*, 2005).

VII.3. Resinas de ligação a ácidos biliares

As resinas de troca iónica, como o colestipol e a colestiramina, são uteis nas hiperlipoproteinemias com níveis elevados de LDL-c. Estas sequestram ácidos biliares no intestino e impedem a sua reabsorção e circulação enterohepática (Rang *et al.*, 2007).

Em pacientes que apresentam hipertriglicemia, bem como níveis elevados de LDL, os níveis de VLDL podem aumentar ainda mais durante o tratamento com resinas (Bertram *et al.*, 1994).

O ensaio da American Lipid Research Clinics com homens de meia-idade e hipercolesterolemia primária mostrou que o acréscimo de uma resina ao tratamento com dieta causou uma queda média de 13% de colesterol plasmático a de 20%-25% de coronariopatias em 7 anos (Rang *et al.*, 2007).

VII.3.i. Mecanismo de Acção

As resinas actuam por troca iónica, trocando o ião cloreto por ácidos biliares negativamente carregados. Assim, sequestram os ácidos biliares no intestino e impedem a sua recirculação entero-hepática. Como as resinas não são absorvidas, a excreção de ácidos biliares aumenta de 3 a 15 vezes. A inibição do retorno de ácidos biliares ao fígado resulta num aumento na conversão hepática de colesterol em ácidos biliares e como consequência ocorre redução na disponibilidade de colesterol nos hepatócitos. A perda de ácidos biliares, bem como de esteróides neutros, leva ao aumento compensatório do número de receptores hepáticos de LDL-c e á indução da actividade da HMG-CoA redutase como mecanismo compensatório da perda de colesterol. Assim, o conteúdo de colesterol no hepatócito é restaurado pelo aumento na captação de LDL-c plasmático, mediado pelo aumento da expressão de receptores de LDL-c pelo aumento da síntese de colesterol. Entretanto o aumento da síntese de colesterol compensa parcialmente a redução de

LDL-c plasmático. Consequentemente, se um inibidor de HMG-CoA redutase é adicionado, há maior redução de colesterol intracelular queda aditiva de LDL-c (Rang *et al.*, 2007).

A inibição de retorno de ácidos biliares ao fígado aumenta tanto a síntese de colesterol como de triglicerídeos, que, por sua vez, promove o aumento na libertação de VLDL-c e uma temporária elevação de VLDL-c plasmático. Na maioria dos indivíduos, entretanto, há aumento compensatório na remoção de VLDL-c, provavelmente mediado por aumento de receptores de LDL-c hepático (Delucia *et al.*, 2002).

VII. 3.ii. Uso Terapêutico

As resinas sequestradores de ácidos biliares disponíveis para uso terapêutico são a colestiramina e o cloridrato de colestipol. São prescritas na hipercolesterolemia causada por aumento de LDL-c, não acompanhada de hipertriglicemia. Porém não deve ser usada nas hiperliproteinemias nas quais o VLDL-c plasmático está aumentado. Estudos clínicos mostraram que essas resinas podem reduzir a progressão de aterosclerose e limitar as consequências da doença (Mahley *et al.*, 2006).

Como não são agentes sistêmicos, em princípio, são fármacos seguros. Podem ser particularmente apropriados em portadores de hipercolesterolemia familiar. São também empregues como terapia auxiliar em associação a estatinas (Mahley *et al.*, 2006).

Na terapêutica com resinas, a queda de LDL-c plasmático é de 10-35%, dependendo da dose, e ocorre na primeira semana de terapia, enquanto que o efeito quase máximo ocorre dentro de duas semanas. A trigliceridemia eleva-se discretamente em todos os pacientes durante os primeiros dias ou semanas de terapia e então retorna aos valores basais. Mas, em indivíduos com hipertrigliceremia preexistente, pode haver elevação persistente de VLDL-c plasmático (Rang *et al.*, 2007).

Nos pacientes tratados com resina, a adição de uma estatina produz uma queda de 20-25% de LDL-c plasmático. Adicionalmente, a combinação de resina com ácido nicotínico diminui o LDL-c plasmático cerca de 40-55%. Outro aspecto relevante é o facto de que, na maioria dos indivíduos, o HDL-c aumente discretamente (Rang *et al.*, 2007).

VII. 3.iii. Efeitos Secundários /Segurança a longo prazo

Como as resinas não são absorvidas, poucos efeitos adversos são observados. No tratamento com resinas pode-se observar uma discreta elevação da fosfatase alcalina sérica e, menos frequentemente, de transaminases, podem ocorrer, mas geralmente são transitórias. Ocasionalmente ocorre elevação acentuada dos níveis de triglicédeos, devendo portanto, ser usada com cautela em pacientes portadores de hipertrigliceridemia, uma vez que podem aumentar o risco de pancreatite aguda (Bertolami *et al.*, 2005).

Os efeitos adversos mais comuns que limitam o uso de resinas estão associados mais frequentemente a distensão abdominal, desconforto abdominal e obstipação intestinal. Geralmente, os primeiros dois sintomas desaparecem com o uso contínuo, mas, para alguns indivíduos, a obstipação persiste. Além disso, diminuem a absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, K) bem como ácido fólico, muitas vezes é necessária a sua reposição, principalmente em crianças e idosos (Faludi *et al.*, 2005).

Como resinas de troca iónica, esses fármacos podem ligar-se a outros medicamentos que estão a ser utilizados concomitantemente, reduzindo assim a sua absorção ou a sua recirculação entero-hepática. Os principais medicamentos que sofrem interferência com a administração simultânea de resinas são: ácido fólico, tiroxina, digoxina, varfina, vitaminas lipossolúveis e amiodarona. Portanto deve ser estabelecido intervalo de quatro horas antes ou após administração de resinas e outros medicamentos (Bertolami *et al.*, 2005).

VII. 4. Ácido Nicotínico

O ácido nicotínico ou niacina trata-se de uma vitamina hidrossolúvel do complexo B que apresenta actividade hipolipidémica em altas doses ao reduzir o colesterol total (CT), o LDL e VLDL e elevar o HDL plasmático (Figura 8) (Delucia *et al.*, 2002). O ácido nicotínico foi o primeiro fármaco hipolipemiante desenvolvido e até hoje, que possui maior capacidade de aumentar os níveis sanguíneos do HDL-c. Este composto também apresenta benefícios cardiovasculares, promovendo uma diminuição dos eventos cardiovasculares e uma diminuição de progressão da placa aterosclerótica (Vogt *et al.*, 2006).

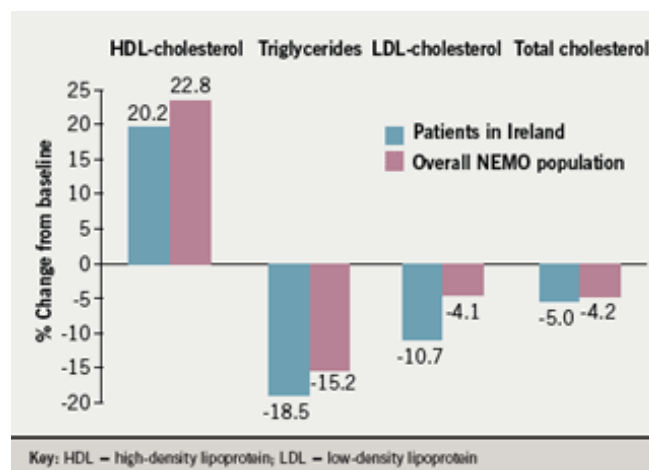


Figura 8: Alterações (%) que o ácido nicotínico provoca no perfil lipídico: elevado aumento de HDL; diminuição de TG ; diminuição de LDL; ligeira diminuição do CT (adaptado de O`Reilly *et al.*, 2008).

Dados do Coronary Drug Project mostraram que o uso de ácido nicotínico diminuiu em 27% o risco de enfarte do miocárdio após cinco anos de tratamento. Após nove anos do final do estudo houve diminuição de 11% na mortalidade total no grupo que recebeu tratamento com ácido nicotínico (Grundy *et al.*, 1999).

Apesar do evidente efeito dislipidémico e do benefício clínico demonstrado em estudos de prevenção precoce, o ácido nicotínico não é frequentemente usado na prática clínica. Existem vários motivos para se verificar tal situação, sendo os mais importantes, a elevada incidência de efeitos colaterais (especialmente o *flushing* (vasodilatação cutânea)), uma maior redução dos níveis de LDL-c e a elevada experiência de utilização das estatinas (Gomes, 2010).

VII. 4.i. Mecanismo de Acção

O mecanismo de acção do ácido nicotínico não é totalmente compreendido. Descobriu-se que o ácido nicotínico se liga ao receptor GPR109A, resultando na inibição da lipólise dos adípositos. Após a ligação ao receptor GPR109A, o ácido nicotínico inibe a enzima adenilciclase, resultando na diminuição dos níveis do nucleotídeo adenosina 3', 5'-monofosfato cíclico (AMP-c) intracelular. A diminuição de AMP-c causa uma redução da actividade das enzimas lípase hormono-sensível e da *adipocyte-triacylglycerol-lipase*, traduzindo-se na diminuição da hidrólise dos TG e, conseqüentemente, na diminuição da libertação de AGL. Como consequência desta acção verifica-se uma diminuição dos níveis de substrato para a síntese hepática de partículas de TG e de VLDL (Figura 9) (Vosper, 2009).

As alterações na concentração dos níveis de LDL e, conseqüentemente, do LDL-c são, provavelmente, fenómenos secundários, uma vez que as LDL são produtos metabólicos da deslipidação das VLDL. Desta forma, torna-se evidente que uma diminuição na taxa de secreção das VLDL reduz a concentração de partículas de LDL (Bertram *et al*, 1994).

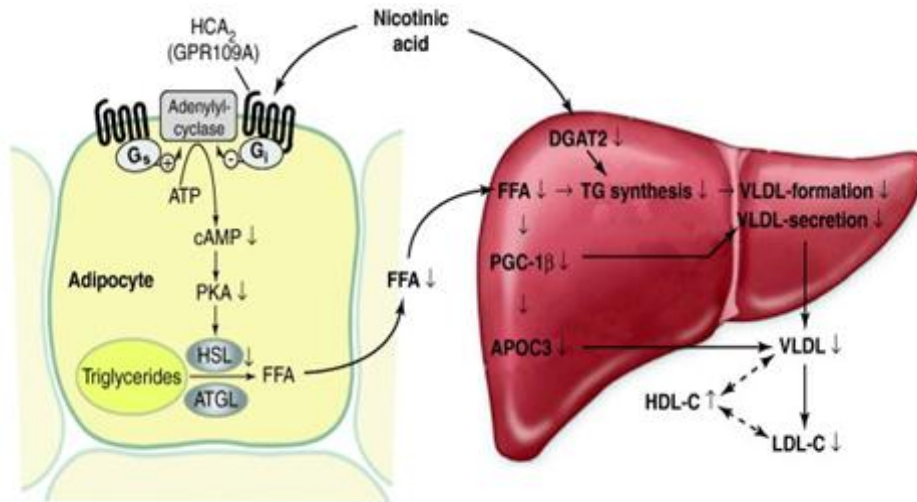


Figura 9 – Mecanismo de acção do ácido nicotínico. Abreviaturas- GPR109A:Receptor G-Proteína Especifico 109A; ATP: Adenosina Trifosfato; AMP-c: Adenosina 3`5`-Monofosfato Cíclico; HSL: Lípase Hormona-Sensível; ATGL: *Adipocyte-Triacylglycerol-lipase*; TG: Triglicerídeos; FFA: Ácidos Gordos Livres (adaptado de Lukasova *et al.*, 2000)

O aumento dos níveis de HDL-c, por acção do ácido nicotínico ainda não está bem esclarecido. A hipótese mais plausível baseia-se na relação inversa entre os níveis de TG e as concentrações plasmáticas de HDL-c. Vários estudos indicam que o ácido nicotínico inibe directamente a selectivamente a síntese de diacilglicerol aciltransferase-2 hepática (DGAT2), uma enzima chave para a síntese de TG hepáticos. Esta inibição traduz-se numa diminuição da secreção de partículas VLDL e LDL (Figura 9) (Pike, 2005).

VII. 4.ii Farmacocinética

O ácido nicotínico livre plasmático atinge o valor máximo entre 30-60 minutos após a administração. O tempo de semivida é curto, tornando necessário uma dosagem frequente. É administrado na dose de 2 mg/dia a 6mg/dia, divididos em duas a três tomas/dia. Quando administrado em altas doses, o ácido nicotínico é eliminado de forma inalterada por depuração renal. Em doses menores, os principais produtos de excreção são metabólitos, sobretudo do catabolismo de dinucleotídeos de pirimidina. O tratamento inicia-se com dose baixa, aumentando-se progressivamente (Bertram *et al.*, 1994).

VII.4iii. Uso Terapêutico

O ácido nicotínico trata-se de um fármaco de segunda ou terceira escolha no tratamento de hipercolesterolemia isolada por causa da alta incidência de efeitos colaterais. Contudo, em casos de hiperlipidemia combinada severa, tem vantagens terapêuticas por reduzir o LDL-c e os triglicerídeos plasmáticos. Os efeitos do ácido nicotínico sobre os lípidos plasmáticos dependem da dose e da lipoproteína subjacente. Para obter alterações clinicamente significativas dos níveis de lípidos sanguíneos são geralmente necessárias doses de 1g/dia. No entanto, para atingir o efeito recomendados sobre os lípidos são necessárias doses mais elevadas de 1,5g/ a 2g/dia (Knopp, 1999).

As diferenças de eficácia relacionadas com a dose de 1g/dia ou 2g/dia de ácido nicotínico foram avaliadas num estudo duplo-cego, multicêntrico, envolvendo 131 doentes com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista. A Tabela 7 apresenta os resultados deste estudo.

Tabela 7 – Diferenças entre 1g/dia para 2g/dia de ácido nicotínico (adaptado de Carlson, 2005)

	LDL-c	HDL-c	TG
1g/dia	-9 mg/dl	+15 mg/dl	-11 mg/dl
2g/dia	-17 mg/dl	+26 mg/dl	-35 mg/dl

De acordo com os dados da Tabela, pode-se concluir que a dose mais elevada (2g/dia) promove alterações nos níveis plasmáticos de HDL-c, LDL-c e TG mais acentuadas do que as doses inferiores.

Na terapêutica com ácido nicotínico o valor de LDL-c plasmático cai mais lentamente (10-15%) após 3 a 5 semanas de tratamento. A elevação de HDL-c é muito variável. Os pacientes que apresentam, no início do tratamento, HDL-c com valores plasmáticos inferiores a 30mg/dl,

podem apresentar elevações de 5-10 mg/dl, embora aumentos mais acentuados sejam frequentes. O uso do ácido nicotínico recomenda-se principalmente para o tratamento de dislipidemias mistas, mas pode ser empregue no tratamento de hipertriglicemias endógenas. Também pode ser utilizado para elevar a fracção HDL-c (Clayton *et al.*, 2002).

VII. 4.iv. Efeitos Secundários / Segurança a longo prazo

O ácido nicotínico causa alguns efeitos adversos, sendo o mais comum o rubor intenso associado a prurido, geralmente na face e parte superior do corpo, que pode ocorrer logo após a ingestão ou mais tardiamente. Se o paciente elevar gradualmente a dose durante um período de tempo, o rubor pode ser mais bem tolerado. Além disso, após 1-2 semanas de uso persistente, a frequência e a intensidade do rubor diminuem em 70-80% dos pacientes. Como o ácido acetilsalicílico (Aspirina), uma vez ao dia, pode aliviar esses sintomas em alguns pacientes, é possível que esse efeito colateral seja mediado (Rang *et al.*, 2007).

Problemas gastrointestinais, como dispepsia, vômitos e diarreia, também podem ocorrer, mas esses efeitos adversos diminuem se o ácido nicotínico for tomado após a refeição. O ácido nicotínico pode precipitar úlcera péptica. Assim, em pacientes com úlcera péptica é contra-indicado o seu uso. A pele seca é outro efeito colateral comum da terapia prolongada com ácido nicotínico que pode ser tratada com terapia tópica (Rang *et al.*, 2007).

Alterações hepáticas podem ocorrer com altas doses de ácido nicotínico. O aumento de AST e ALT séricos são as alterações mais comuns da função hepática, podendo ocorrer icterícia e mais raramente insuficiência hepática. Porém, quando ocorrem pequenas alterações da função hepática, a redução da dose resulta na normalização dos níveis plasmáticos de ALT e AST sem necessidade de suspender a terapêutica com ácido nicotínico (Bertolami *et al.*, 2005).

O aparecimento de hiperglicemia em jejum ou menor tolerância á glicose ocorrem frequentemente, sobretudo em indivíduos com predisposição genética. Em pacientes intolerantes á glicose ou forte história familiar de diabetes é contra-indicado o uso de ácido nicotínico. Além

disso, o ácido nicotínico pode elevar os níveis de ácido úrico plasmático podendo desencadear a gota nos indivíduos susceptíveis. Assim, é importante monitorizar as enzimas hepáticas, a glicose e o ácido úrico em todos os pacientes que utilizam esta classe de medicamentos antes do início e um, três e seis meses após a terapêutica ou aumento de dose (Faludi *et al.*, 2005).

VII. 5. Fibratos

Os fibratos ou derivados do ácido fíbrico são os medicamentos de primeira escolha no tratamento da hipertrigliceridemia e têm um papel importante no controle das lipidemias mistas. Os derivados do ácido fíbrico são: o clofibrato, bezafibrato, fenofibrato, etofibrato, genfibrozilo e cipofibrato (Magalhães *et al.*, 2005).

Ao contrário das estatinas que apresenta efeitos predominantemente redutores de LDL, os derivados do ácido fíbrico, como o genfibrozile e clorofibrato, potencializam a eliminação das partículas VLDL (Rang *et al.*, 2007).

VII. 5.i Mecanismo de Acção

Os derivados do ácido fíbrico diminuem a lipólise no tecido adiposo, reduzindo a oferta de ácidos gordos ao fígado, levando á menor síntese de triglicerídeos e consequentemente de VLDL. Os fibratos agem a partir da estimulação dos receptores nucleares activados de proliferação dos peroxissomas-alfa, os conhecidos PPAR-a.

O mecanismo de acção dos fibratos é complexo e ainda não está completamente elucidado. Os seus efeitos são atribuídos à activação dos PPAR-a, que modulam a transcrição de múltiplos genes envolvidos no metabolismo lipídico (figura 5). Desta forma, os Fibratos aumentam a actividade da enzima lipase lipoprotéica, responsável pelo catabolismo das lipoproteínas ricas em triglicerídeos. Parte deste efeito é devido à redução na síntese hepática de apoCIII, apolipoproteína que inibe a actividade desta enzima (Figura 10) (Page *et al.*, 1999).

Os fibratos proporcionam ainda aumento na beta-oxidação hepática dos ácidos graxos livres, reduzindo assim o substrato para a síntese de triglicerídeos. Além disso, provocam aumento na síntese das apolipoproteínas AI e AII, facto que pode ajudar a explicar o aumento no HDL-c. Ao facilitar a degradação das VLDL em LDL, os fibratos podem causar um discreto aumento no LDL-c.

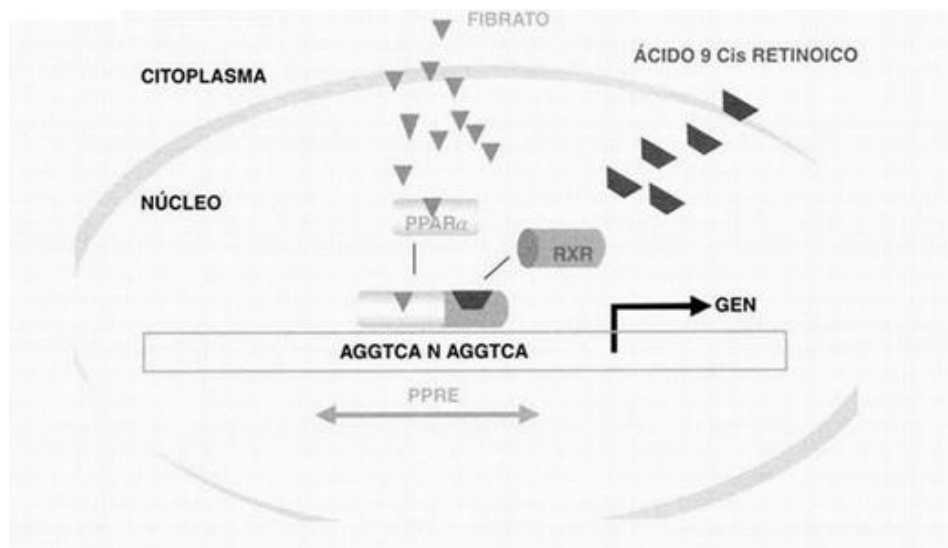


Figura 10 - Mecanismo de acção dos fibratos. O fibrato liga-se ao receptor nuclear $PPAR\alpha$, induzindo a heterodimerização com o receptor nuclear ácido retinoico activado pelo seu ligando. O heterodímero é um factor de transcrição que reconhece uma sequência de DNA indicada na figura, denominada elemento de resposta para PPARs (PPRE). A interpretação do factor de transcrição-DNA manifesta-se pela expressão de genes que contem o PPRE na sua sequência reguladora, entre eles o gene da Apo AI e da Apo AII do HDL (adaptado de <http://www.scielo.org.mx/img/revistas/acm/v74n1/n1a08f3.jpg>).

VII.5. ii. Farmacocinética

Os fibratos são absorvidos de forma eficaz (mais de 90%) quando ingeridos durante a refeição, e são metabolizados pelo CYP 450 3A4. São amplamente distribuídos, e as concentrações no fígado, rins e intestinos excedem a concentração plasmática (Bertram *et al.*, 1994).

Os fibratos são excretados predominantemente por glicuronoconjugação. Sendo que sessenta a noventa por cento de uma dose oral é excretada na urina, aparecendo em menores quantidades nas fezes. Portanto o uso de fibratos está contra indicado no caso de insuficientes renais, disfunção hepática e biliar (Rang *et al.*, 2007).

Tabela 8 – Fibratos: pico máximo de acção, semi-vida, apresentação e doses habituais (Forti *et al.*, 2005)

Fibratos	Pico máximo (horas)	Semi-vida (horas)	Apresentação (mg)	Doses habituais (mg/dia)
Clofibrato	4	12	500	1000 - 2000
Bezafibrato	2	1,5 a 2	200 400	600 400
Etofibrato	8	16	500	500
Genfibrozila	2	7,6	300 600	600-1200
Fenofibrato	4 a 6	19,6 a 26,6	250 200	250
Cipofibrato	1 a 2	80	100	100-200

O pico de concentração máxima dos fibratos pode variar entre 2 e 8 h, a meia vida de eliminação entre 2 e 80 h, dependendo das doses terapêuticas usadas, dos diferentes tipos de fibratos (Bertram et al., 1994).

VII. 5.iii. Uso Terapêutico

Os fibratos são os medicamentos mais eficazes na diminuição dos níveis de triglicerídeos. Os efeitos dos fibratos nas lipoproteínas plasmáticas podem apresentar diferenças, conforme o perfil inicial de lipoproteínas, presença ou ausência de uma hiperlipoproteinemia genética, influências ambientais e o tipo de fármaco utilizado (Bertram *et al.*, 1994).

O genfibrozil parece aumentar a lipólise dos triglicerídeos das lipoproteínas através da lipoproteína lipase. A lipólise intracelular no tecido adiposo encontra-se diminuída. Verifica-se então uma redução dos níveis plasmáticos de VLDL, talvez devido, em parte, à secreção diminuída pelo fígado. Ocorre redução apenas moderada dos níveis de LDL na maioria dos pacientes. Todavia em outros, sobretudo os que apresentam hiperlipidemia combinada, os níveis de LDL quase sempre aumentam quando os triglicerídeos diminuem. Verifica-se um aumento moderado nos níveis de colesterol HDL (Bertram *et al.*, 1994).

Os agentes de segunda geração, tais como fenofibrato, benzafibrato e ciprofibrato, diminuem a VLDL-c plasmática a um grau similar ao produzido pelo genfibrozilo, mas também reduzem o LDL-c em 15-20%. Nos pacientes com hipertriglicemia mais acentuada (acima de 500mg/dl), ocorre uma queda similar dos níveis de triglicerídeos, mas frequentemente são observados aumentos de 10-30% de LDL. Por outro lado, o tratamento de pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar heterozigótica geralmente produz queda de 10% de LDL-c plasmático (Clayton *et al.*, 2002).

VII. 5.iv. Efeitos Secundários / Segurança a longo prazo

Os efeitos colaterais observados na terapêutica com fibratos não são frequentes, sendo os mais comuns os gastrointestinais. Podem ocorrer cefaleia, mialgia, perturbação do sono, alopecia, prurido, erupção cutânea e, muito raramente, leucopenia. O mais preocupante deles é a miopatia, sendo recomendada a monitorização da CK e os cuidados para eventual suspensão do medicamento semelhantes aos preconizados com as estatinas (Clayton *et al.*, 2002).

A hepatotoxicidade com os fibratos ocorre mais raramente que com as estatinas, e o controle das enzimas hepáticas não é consenso. Desde a época em que o clofibrato era o único medicamento disponível desse grupo, sabe-se que os fibratos aumentam o conteúdo de colesterol da bile, levando a maior litogenicidade. O uso dos fibratos pode, em alguns pacientes (cerca de um terço dos tratados com esses medicamentos), produzir, paralelamente à redução dos triglicérides e aumento do HDL-colesterol, aumento do LDL-colesterol. O aparecimento desse efeito poderá levar à necessidade da suspensão do medicamento ou da associação com um medicamento capaz de reduzir o LDL-colesterol (estatina, ezetimibe ou resina). Os fibratos sofrem excreção principalmente pelos rins, de forma que a sua prescrição em pacientes com função renal prejudicada deve ser feita com muito cuidado. Além de poderem ter maior toxicidade nos pacientes portadores de insuficiência renal (principalmente pela miopatia), podem ser, também, nefrotóxicos, levando à piora da função renal (Bertolami *et al.*, 2005).

O clorofibrato e o benzafibrato podem potenciar a acção de anticoagulantes orais, em parte transferindo-os dos seus locais de ligação à albumina. Assim, o exame do tempo de protrombina e uma possível redução na dosagem de anticoagulante pode ser apropriado quando o tratamento com um fibrato é indicado (Clayton *et al.*, 2002).

É importante salientar que ocorre interacção clinicamente significativa entre os fibratos e as estatinas. Embora essa associação tenha esse potencial de interacção, não é contra-indicada formalmente, de modo que pode ser empregada com cuidado. O tipo de interferência não decorre do CYP450 3A4, mas de outro processo de metabolismo das estatinas, a glucoroconjugação, que é inibida pelos fibratos. Particularmente a associação do genfibrozil com qualquer estatina tem sido contra-indicada, pois esse fibrato mostrou-se o mais problemático diante da associação com

a cerivastatina e com qualquer outra estatina. Tem sido verificado, na prática, que a associação das estatinas com os fibratos aumenta a hipótese de hepatotoxicidade para 3,2% (Bertolami *et al.*, 2005).

VIII. PAPEL DO FARMACÊUTICO NO TRATAMENTO DAS DISLIPIDEMIAS

Os objectivos do tratamento das dislipidemias incluem a prevenção da DAC e da pancreatite aguda (nas hipertrigliceridemias graves). Desta forma, o tratamento encontra-se direccionado, através da utilização de medicamentos para combater a dislipidemia, na dieta alimentar e também o tratamento de doenças de base, que também podem ser responsáveis pelo desenvolvimento da dilipidémia (Nola *et al.*, 200).

O ideal é que a dislipidemia seja tratada por uma equipe multiprofissional, em que o farmacêutico, desta forma, se torne muito importante, não somente em relação à orientação medicamentosa, mas podendo também orientar o paciente em relação a dieta, na triagem de pacientes de risco, bem como na prevenção do agravamento da doença (Nola *et al.*, 2000).

O tratamento e aconselhamento inicial baseia-se sempre nas modificações do estilo de vida como: adequação da dieta, redução de peso e prática regular de exercícios físicos, além de interrupção do tabagismo.

Especial atenção no idoso (>65 anos), sendo a DAC altamente frequente, qualquer redução do risco tem importante repercussão na sua morbidade e mortalidade. Assim, deve-se considerar a idade do paciente, o perfil de longevidade familiar, a presença de outros factores de risco comuns nessa faixa etária, a presença de DAC, o estado físico geral, as doenças crónicas associadas e as interacções medicamentosas (Paulos *et al.*, 2005).

Estudos clínicos recentes de prevenção primária e secundária sugerem que a redução nos valores de LDL-c plasmático, nos idosos diminuem a morbidade e a mortalidade por DAC. Nessa faixa etária, deve-se ter em consideração as causas secundárias de dislipidemia, principalmente hipotireoidismo, diabetes e insuficiência renal crónica. Para a hipercolesterolemia, deve ser indicada inicialmente dieta e exercício físico aeróbico, praticado, regularmente, em particular as caminhadas, respeitando as limitações próprias da idade (Paulos *et al.*, 2005).

Durante a gestação, aconselha-se apenas dieta alimentar, que deve assegurar as necessidades básicas da gestante e, se necessário, utilizar resinas de ligação a ácidos biliares.

O tratamento farmacológico das dislipidemias é contínuo e por um período de tempo prolongado, por isso, é fundamental que o farmacêutico disponha de conhecimentos mínimos sobre dislipidemia (etiopatogenia, diagnóstico, classificação, formas de tratamento). Além destes conhecimentos, o farmacêutico que exerce a sua actividade em farmácia comunitária, deve seguir algumas orientações consideradas uteis, tais como:

1. Como a dislipidemia é uma “doença assintomática” cabe ao farmacêutico estimular o paciente a persistir no tratamento;

2. O farmacêutico será o profissional que estará em contacto com o paciente, durante todo o período que separa o paciente entre cada consulta médica. Portanto, podemos concluir que qualquer estratégia de tratamento elaborada pelo médico dependerá em parte da actuação do farmacêutico.

3. Não cabe ao farmacêutico diagnosticar a dislipidemia, mas, sim, alertar o paciente a procurar o médico para confirmar a existência ou não desta doença. Este papel, embora pareça secundário, é de fundamental importância, porque grande parte da população ainda não foi diagnosticada. Assim, o diagnóstico e o início imediato do tratamento é de grande relevância, considerando que a maior incidência de complicações ocorre em pacientes diagnosticados, tardiamente.

4. O papel do farmacêutico na detecção das dislipidemias poderá ser reforçado, se na farmácia se fizer o rastreio de CT e TG, a partir de sangue capilar.

Este exame, embora insuficiente para um diagnóstico definitivo é de grande relevância, no sentido de se fazer uma triagem dos pacientes potencialmente dislipidémicos.

5. O paciente deve ser alertado com ênfase no facto de que o tratamento restrito ao uso isolado de medicamentos hipolipemiantes pode não ser eficaz. É necessária a prática concomitante de dieta e exercício físico.

7. O farmacêutico deve estar consciente de que o seu papel no tratamento do paciente é no sentido de complementar a orientação médica.

8. O farmacêutico nunca deverá propor mudanças no curso do tratamento da doença. Caso esteja definitivamente convencido de que o paciente não esta a receber um tratamento satisfatório é do seu dever orientá-lo a procurar o médico.

9. Deverá existir por parte do farmacêutico “uma boa dose de bom senso” para lidar com as peculiaridades de cada situação. A começar pela linguagem a ser adoptada na entrevista que deverá adaptar-se ao paciente.

10. O farmacêutico deve estar consciente de que o tratamento é individual, ou seja, para cada paciente o tipo de hipolipemiante, dose, horário de administração pode ser diferente. Além disso, para um mesmo paciente a forma de tratamento não é fixa podendo existir modificações em função do agravamento ou abrandamento da doença (Anabuki *et al.*, 2005).

O aconselhamento ao paciente é um dos instrumentos essenciais para a realização da atenção Farmacêutica, sendo imprescindível o desenvolvimento das habilidades de comunicação, para assegurar um bom relacionamento farmacêutico/Paciente. O facto de participar efectivamente do processo de comunicação na orientação e adesão terapêutica é que torna indispensável seu papel social como profissional de saúde (Paulos *et al.*, 2005).

IX. CONCLUSÃO

Os medicamentos hipolipemiantes disponíveis actualmente representam grande avanço na prevenção de eventos cardiovasculares. Entretanto, apresentam, como toda medicação, possíveis efeitos indesejáveis, alguns deles sendo até potencialmente graves. Felizmente, esses efeitos colaterais não são frequentes, o que permite que a prescrição da medicação hipolipemiante possa ser feita de acordo com as metas lipídicas propostas pelas directrizes, empregando-se as doses necessárias e suficientes para tal, eventualmente com associação de fármacos. Outra informação importante é que a associação dos hipolipemiantes entre si e com outros medicamentos é capaz de produzir interacções, que devem ser reconhecidas pelo médico para melhor protecção do paciente.

Mudanças no estilo de vida, bem como uma dieta apropriada, são os passos primários no tratamento das dislipidemias. Caso a mudança do estilo de vida não seja satisfatória para a redução dos níveis de lípidos, a terapia farmacológica é então recomendada.

Os medicamentos disponíveis para tratamento das dislipidemias podem ser, de forma simples, divididos naqueles que têm acção preferencial sobre o colesterol e nos cuja acção principal se faz sobre os triglicerídeos. Entre os primeiros, figuram como os mais importantes, as estatinas, a ezetimiba e as resinas quelantes de sais biliares (colestiramina, colestipol e colesvelam). Quanto aos que agem preferencialmente sobre os triglicerídeos incluem os fibratos, a niacina (ácido nicotínico).

Actualmente as estatinas fazem parte do grupo de fármacos mais eficazes em reduzir o LDL-c plasmático. São considerados medicamentos seguros e raramente induzem a eventos colaterais, podendo, ocorrer distúrbios na função hepática e levar a miopatias com o uso a longo prazo.

A ezetimiba quando usada em monoterapia, diminui os níveis plasmáticos de CT e de LDL-c. Desta forma, a ezetimiba é indicada na monoterapia em pacientes com hipercolesterolemia que requerem redução moderada de LDL-c, ou quando existe intolerância às estatinas. Além disso, é frequente a sua utilização em terapia combinada com as estatinas, quando são necessárias

reduções maiores na concentração de LDL-c plasmático. O seu uso a longo prazo, raramente apresenta efeitos adversos, sendo considerado um fármaco seguro.

Quanto às resinas de troca iónica, tem como principal função baixar os níveis plasmáticos de LDL-c em pacientes com hipercolesterolemia. Não se aconselha no caso de hipertriglicemia, por proporcionar um ligeiro aumento de VLDL-c plasmático. As resinas podem ser usadas em terapia combinada com as estatinas e o ácido nicotínico, para reforçar a diminuição dos níveis plasmáticos de LDL-C. Como as resinas não são absorvidas, poucos efeitos secundários se manifestam, apresentando segurança com o uso a longo prazo.

Os fibratos são os fármacos de primeira escolha no tratamento de hipertrigliceridemias, actuam de forma a diminuir os valores de VLDL-c plasmático. São considerados fármacos seguros com o uso a longo prazo, mas, embora raros, podem ocorrer problemas gastrointestinais e miopatia.

Sendo um fármaco de segunda escolha para o tratamento de hipertrigliceridemias, o ácido nicotínico, por apresentar com frequência efeitos secundários a curto e longo prazo. Está indicado no tratamento de dislipidemias mistas, isto porque, apresenta como principal função terapêutica a diminuição dos níveis plasmáticos de LDL-c e TG. É de realçar, que o ácido nicotínico é dos fármacos que possui maior capacidade para aumentar o HDL-c plasmático.

Orientações quanto à adesão ao tratamento realizadas pelo farmacêutico são medidas que podem contribuir para corrigir as dislipidemias e, conseqüentemente, reduzir risco de doença coronárias.

BIBLIOGRAFIA

Anabuki, F. Y., Bazotte, B. R., Funayama, S. A. (2005). O papel do farmacêutico na Farmácia Comunitária na educação do Paciente Portador de Dislipidemia. *Infarma*, 16, pp.13-14.

Araújo, R. G., Filho, A. C., Galvão, F. G., Chagas, A. C. (2005). Dislipidemia, Inflamação e aterosclerose. *Rev Soc Cardiol*, 15 (6), pp. 473-81. [Em linha]. Disponível em: <http://200.220.14.51/revistasocesp/edicoes/volume15/pdf/n06.pdf>. [consultado em 05/02/20012].

ARS – Administração Regional de Saúde (2006). *Dislipidemias – Manual de Boas Prática*.

Barter, P. J., Nicholls, S., Rye, K. A., Anantharamaiah, G. M., Navab, M., Fogelman, A. M. (2004). Antiinflammatory properties of HDL. *Circulation Research*, 95 (8). pp. 764-72.

Bertram, Katzung, G. (1994). *Farmacologia básica e clínica*. Guanabarra, 6ª Edição.

Bertolami, C. M., Faludi, A. A. (2005). Segurança na utilização de fármacos hipolipemiantes. *Rev Soc Cardiol*, 15 (6), pp. 567-571. [Em linha]. Disponível em: <http://200.220.14.51/revistasocesp/edicoes/volume15/pdf/n06.pdf>. [Consultado em 05/02/20012]

Borges, E. T., Offermanns, S. (2008). Nicotinic acid: an old drug with a promising future. *British Journal of Pharmacology*, 153 (Suppl.1), pp. S68-S75.

Brunton, L. L., Lazo, J.S. Parker, K. L. (2007). *As Bases farmacológicas da Terapêutica*. Mc Graw Hill, 11ª Edição, Rio de Janeiro, pp. 837-838 e 851-855.

Carlson, L. A. (2005). Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 59th anniversary review. *Journal of Internal Medicine*, 258 (2).pp. 94-114.

Clayton, B., Stock, Y., (2002). Fundamentos de Farmacologia, Lusociência, 12º Edição, Portugal.

Chacra, P. M., Diament, J., Forti, N. A., (2005). Classificação das Dislipidemias. Rev Soc Cardiol, 15 (6), pp. 72-475. [Em linha]. Disponível em: <http://200.220.14.51/revistasocsp/edicoes/volume15/pdf/n06.pdf>. [consultado em 05/02/20012]

Delucia, R., Filho, R. M. (2002). Farmacologia Integrada. Revinter, 2ªEdição, Portugal.

Diament, J., Forti, N. (2005). Fármacos Hipolipemiantes. Rev Soc Cardiol. 15 (6), pp.505-515. [Em linha]. Disponível em: <http://200.220.14.51/revistasocsp/edicoes/volume15/pdf/n06.pdf>. [Consultado em 05/02/20012]

Faludi, A. A., Bertolami, M. C. (2005). Estratégia no seguimento a longo prazo de pacientes dislipidemicos sob tratamento farmacológico. Rev Soc Cardiol, 15 (6) pp. 574-578. [Em linha]. Disponível em: <http://200.220.14.51/revistasocsp/edicoes/volume15/pdf/n06.pdf>. [Consultado em 05/02/20012]

FPC – Fundação Portuguesa de Cardiologia [Em linha]. Disponível em <http://fpcardiologia.pt/dislipidemia.aspx>. [Consultado 4/4/2012].

Grundy, S. M., Mok, H. Y., Zech L., Berman, M.(1999). Influence of nicotinic acid on metabolism of cholesterol and triglycerides in man. Journal of lipid research, (22), pp.24-36.

Gomes, A. S. (2010). Ácido Nicotínico. Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade Fernando Pessoa. Porto.

Guimarães, S., Moura, D., Silva, P. S. (2006). *Terapêutica Medicamentosa e as suas Bases Farmacológicas*, Porto Editora, 5ª Edição, Porto, Portugal.

Jurado, J., Seip, R., Thompson, P.D.(2004). Effectiveness of ezetimibe in clinical practice, *Am J Cardiol*, 93, pp:641-3.

Knopp, R. H., Gitter, H., Truitt, T., Bays, H., Bays, C. V., Manion, C. V.(2001).Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *British Journal of Pharmacology*,103 (53), pp.409-407.

Lukasova, M., Hanson, J., Tunaru, S., Offermanns S. (2000). *Trends in Pharmacology Science*.

Maron, J. D., Fazio, S., Linton M. F. (2000). Current perspectives on statins. *Journal of American Heart Association*, 101 (63), pp.207-213.

Martinez, T. L., Nascimento, H. M., Moraes, C. A. (2005). Tratamento não farmacológico das dislipidemias: o que os estudos nos ensinaram. *Rev Soc Cardiol*, 15 (4), pp. 496-505. [Em linha]. Disponível em: <http://200.220.14.51/revistasocesp/edicoes/volume15/pdf/n06.pdf>. [Consultado em 05/02/20012]

Murray, R., Granner, D., Mayes, P., Rodwell, V. (2003). *Harper`s Illustrated Biochemistry*. The Mcgraw-will Compains, 26ª Edição. USA.

Magalhães, C. C., Chagas, A. C. P., Luz, P. L. (2005). Hipertriglicemia : implicações terapêuticas. *Rev Soc Cardiol*, 15 (6), pp. 490-505. [Em linha]. Disponível em: <http://200.220.14.51/revistasocesp/edicoes/volume15/pdf/n06.pdf>. [consultado em 05/02/20012]

Mukesh, K. J., Paul, M. R. (2005). Anti-infalamtory effects of stains: Clinical evidence and basic mechanisms. *Natura Reviews Drug Discovery*, 30 (5), pp. 977-987.

Mahley, R., Bersot, T. (2006). As bases Farmacológicas da Terapêutica. McGrawHill, 11ª edição, Portugal, pp. 953-966.

Nola, K. M., Gourley, D.R., Portner, T.S. (2000). Clinical and humanistic outcomes of a lipid management program in the community pharmacy setting. J Am Pharm Assoc (Wash), 40 (2), pp.166-73.

NHLBI – National Heart Lung and Blood Institute. NCEP-ATP III – National Cholesterol Education Program – Adult treatment panel III. [Em linha]. Disponível em: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm. [Consultado em 17/09/2010].

O'Reilly, M. Hostalek, U., Kastelein, J. (2008). Clinical experience with prolonged-release nicotinic acid in statin-treat patients managed in Ireland. The british journal of Cardiology, 22 (15), pp.210-14.

Page, Curtis, Sutter, Walker, Hoffman. (1999). Farmacologia Integrada, Manolo, Portugal.

Paulos C.P., Nygren, C.E., Celedon, C., Carcamo, C.A.(2005). Impact of a pharmaceutical care program in a community pharmacy on patients with dyslipidemia. Ann Pharmacother, 39(5), pp.939-43.

Pike, N. B. (2005). Flushing out the role of GPR 109 A (HM74A) in the clinical efficacy of nicotinic acid. The journal of clinical investigation, 115 (12), pp.3400-03.

Rang, H. P., Dalet, M. M., Ritter J. M., Flower, R. J. (2007). Farmacologia, Churchill Livingstone, 6ª Edição, Portugal.

SPA – Sociedade Portuguesa de Aterosclerose [Em linha]. Disponível em: http://www.warperm.com/clientes/spa/img_upload/SPA_consensus.pdf. [Consultado em 3/3/2012].

Vosper, H. (2009). Niacin: a re-emerging pharmaceutical for the treatment of dyslipidemia. *British Journal of Pharmacology*, 158 (2). pp. 429-41.

Vogt, A., Kassner, U., Hostalek, U., Steinhagen-Thiessen, E. (2006). Evaluations of safety and tolerability of prolonged-release nicotinic acid in a usual care setting: the NAUTILUS study. *Current Medical Research and Opinion*, 22 (2), pp. 417-25.

Vicent, F. M., Tuckerman, E.C.(2003). Ezetimibe for Management of Hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother*, 30 (6), pp. 839-48.

WHO- World Health Organization (2004). Types of cardiovascular disease. [Em linha]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheet/fs317/en/index.html> [consultado em 05/02/20012]