



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**DOENÇA CARDIOVASCULAR: CONTRIBUIÇÃO DO VASCEPA,
MEDICAMENTO DE ORIGEM MARINHA,
NO COMBATE À HIPERTRIGLICERIDEMIA**

Trabalho submetido por
Cátia Sousa Vieira
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Doutora Zilda Morais

30 de Outubro de 2013

*“A mente que se abre a uma nova ideia,
jamais volta ao seu tamanho inicial”*

ALBERT EINSTEIN

Dedicatória

Dedico esta monografia aos meus pais, Lina Maria Lourenço Rodrigues Sousa Vieira e Pedro Luís dos Santos Sousa Vieira que contribuíram para o meu êxito académico, e a todos aqueles que me ajudaram a conquistar esta vitória.

Agradecimentos

Concluir o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é, para mim, o culminar de um projecto de vida que eu sempre ambicionei e o princípio de uma nova etapa da minha formação. Ao longo dos últimos anos de curso, tive o privilégio de contar com o apoio de diversas pessoas que, directa ou indirectamente, contribuíram para a minha aprendizagem ao longo do meu trajecto académico.

Pretendo, em primeiro lugar, agradecer à minha família, especialmente, aos meus pais que foram os meus mecenas e tenho uma gratidão para com eles que nunca poderei saldar, sempre me ajudaram em todos os meus projectos e deram um suporte material e financeiro indispensável à conclusão deste curso.

Estou especialmente grata ao coordenador de curso, Professor Doutor Nuno Taveira, responsável pelo meu processo de transferência de curso, pela forma como me acolheu, por toda a dedicação e confiança que depositou nos seus alunos e todo o seu preciosismo na coordenação de cinco anos de curso.

Tenho a agradecer também a toda a equipa de professores envolvida no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, que me preparou para enfrentar com sucesso o mundo laboral. Os meus professores foram os meus instrutores e guias e, desde já, felicito-os pela enorme competência e grandiosidade em dar aulas e, sobretudo, pela sua vertente mais humana.

Um agradecimento especial a todos os funcionários com quem contactei durante o período de estágio e que me marcaram pelo seu profissionalismo e amizade. Obrigado por todo o conhecimento técnico que partilharam comigo.

Finalmente, agradeço ao meu namorado, amigos e colegas que foram determinantes ao longo do meu processo académico.

Resumo

O presente trabalho iniciou-se com a revisão bibliográfica, no período de 2010 a 2013, sobre os compostos orgânicos marinhos com efeitos cardiovasculares, utilizados como fármacos. Nesta pesquisa destacou-se uma formulação que surpreende pelos seus efeitos protectores na saúde cardiovascular, nomeadamente nas dislipidemias, a qual foi aprovada a 26 de Julho de 2012 pela Agência Norte-Americana do Medicamento e Alimento (FDA) para venda em farmácia, mediante prescrição médica.

Pelo seu papel relevante no tratamento adjuvante da hipertrigliceridemia, decidiu-se direccionar o presente trabalho para o estudo detalhado sobre a referida formulação e o seu princípio activo. Vascepa[®] é o nome do novo medicamento, sendo a sua substância activa um éster etílico sintetizado laboratorialmente a partir do ácido eicosapentaenóico (EPA), proveniente de óleo de peixe. Uma das novidades desta formulação é a ausência de ácido docosahexaenóico (DHA) na sua composição o que, segundo alguns autores, resulta na não elevação dos níveis de colesterol LDL.

A eficácia e a segurança de Vascepa[®] foram avaliadas em dois ensaios clínicos de fase III (*ANCHOR* e *MARINE*), com três grupos terapêuticos: Vascepa[®] 4 g/dia, Vascepa[®] 2 g/dia e placebo. Em ambos ensaios clínicos, a dose mais alta de Vascepa[®] mostrou uma diminuição estatisticamente significativa nos níveis de triglicéridos, VLDL, lipoproteína associada à fosfolipase A2, apolipoproteína B, colesterol total, HDL e proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidade, em comparação ao placebo, sem aumentar os níveis de LDL. Até o momento não foram divulgados os resultados de toxicidade, dispondo-se apenas das declarações do fabricante as quais referem que o medicamento é seguro e bem tolerado.

Em 2013, encontra-se em desenvolvimento o estudo (*REDUZIR-IT*) de eficácia do Vascepa[®] na prevenção de eventos cardiovasculares em indivíduos de alto risco que já tomam estatinas.

Palavras-chave: doença cardiovascular, dislipidemia, hipertrigliceridemia, ómega-3, Vascepa[®], *ANCHOR*, *MARINE*.

Abstract

This study began with a literature review, in the period 2010-2013, on the marine organic compounds with cardiovascular effects, used as drugs. This research highlighted a formulation that surprises by its protective effects on cardiovascular health, particularly in dyslipidemia, which was approved July 26, 2012 by the North American Food and Drug Administration (FDA) for sale in pharmacies by prescription medical.

For its role in the adjuvant treatment of hypertriglyceridemia, decided to direct the present work for the detailed study of said formulation and its active ingredient. Vascepa[®] is the name of the new product, and its active laboratory ethyl ester synthesized from eicosapentaenoic acid (EPA) , derived from fish oil. One of the novelties of this formulation is the absence of docosahexaenoic acid (DHA) in its composition which, according to some authors, results in no increase in LDL cholesterol levels .

The efficacy and safety of Vascepa[®] were evaluated in two phase III clinical trials (ANCHOR and MARINE), with three treatment groups: Vascepa[®] 4 g/day, Vascepa[®] 2 g/day and placebo. In both trials, the highest dose of Vascepa[®] showed a statistically significant decrease in the levels of triglycerides, VLDL, lipoprotein-associated phospholipase A2, apolipoprotein B, total cholesterol, HDL cholesterol and C reactive protein (CRP) high sensitivity, compared to placebo, without increasing LDL levels. So far the results have not been disclosed toxicity, featuring only the manufacturer's declarations which state that the drug is safe and well tolerated.

In 2013, lies in developing the study (REDUCE -IT) effectiveness of Vascepa[®] in the prevention of cardiovascular events in high-risk individuals already taking statins.

Keywords: cardiovascular disease, dyslipidemia, hypertriglyceridemia, omega-3, Vascepa[®], ANCHOR, MARINE.

Índice

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| Índice de Figuras | 13 |
| Índice de Tabelas | 15 |
| Lista de Acrónimos..... | 17 |
| | |
| 1. Introdução à Doença Cardiovascular..... | 19 |
| 2. A Bioquímica dos Lípidos..... | 23 |
| 2.1. A Importância Biológica dos Lípidos..... | 23 |
| 3. O Metabolismo Lipoproteico | 25 |
| 3.1. Lipoproteínas – Papel na Saúde e Doenças..... | 25 |
| 4. Avaliação do Risco Global das Dislipidemias | 29 |
| 4.1. Classificação das Dislipidemias | 29 |
| 4.2. Directrizes para a Hipertrigliceridemia e Recomendações Essenciais..... | 32 |
| 5. A Importância dos Ácidos Gordos Poliinsaturados na Saúde Humana | 41 |
| 5.1. Os Efeitos Benéficos do Ómega-3 no Sistema Cardiovascular..... | 41 |
| 5.2. O Pescado como Principal Fonte Marinha de Ómega-3 | 48 |
| 5.3. Vascepa®: O Novo Medicamento no Combate à Hipertrigliceridemia..... | 50 |
| 5.3.1. Considerações Gerais | 50 |
| 5.3.2. Propriedades Químicas..... | 52 |
| 5.3.3. Mecanismo de Acção | 53 |
| 5.3.4. Precauções | 53 |
| 5.3.5. Posologia | 54 |
| 5.3.6. Contra-indicações | 54 |
| 5.3.7. Farmacocinética e Metabolismo..... | 55 |
| 5.3.8. Eficácia Clínica – Estudos <i>ANCHOR</i> e <i>MARINE</i> | 55 |
| 6. Novas Abordagens Terapêuticas e Perspectivas Futuras – Uma Visão Geral | 67 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 7. O Papel do Farmacêutico na Educação do Doente Portador de Risco Cardiovascular | 71 |
| 8. Conclusões..... | 73 |
| 9. Bibliografia..... | 75 |

Índice de Figuras

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 – Estrutura química dos ácidos gordos poliinsaturados ómega-3 (ALA, EPA e DHA) | 41 |
| Figura 2 - Biossíntese dos ácidos gordos EPA e DHA, a partir do ácido alfa-linolénico | 42 |
| Figura 3 – Vias metabólicas implicadas na produção de mediadores anti-inflamatórios, através dos ácidos gordos EPA e DHA, provenientes da dieta | 46 |
| Figura 4 – Estrutura química do éster etílico do ácido eicosapentaenóico..... | 53 |
| Figura 5 – Rótulo e imagem de marca de Vascepa® | 54 |
| Figura 6 – Desenho do estudo <i>ANCHOR</i> | 56 |
| Figura 7 – Resultados obtidos nos vários parâmetros lipídicos estudados, nos dois grupos de tratamento com Vascepa®. | 59 |
| Figura 8 – Relação entre o abaixamento dos níveis de TG no plasma, e as concentrações de EPA no plasma (A) e as concentrações de EPA nos eritrócitos (B). 64 | |

Índice de Tabelas

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 – Propriedades físicas e composição lipídica de diferentes classes lipoproteicas | 25 |
| Tabela 2 – Classificação das dislipidemias, segundo Fredrickson..... | 30 |
| Tabela 3 – Classificação das dislipidemias, segundo as desordens genéticas e o respectivo tratamento..... | 31 |
| Tabela 4 – Estratificação do risco cardiovascular, segundo o estudo de Framingham . | 33 |
| Tabela 5 – Valores de referência do CT, c-HDL, c-LDL e TG, em adultos com idade igual ou superior a 20 anos | 34 |
| Tabela 6 – Factores causadores de hipertrigliceridemia..... | 36 |
| Tabela 7 – Impacto de algumas modificações do estilo de vida, que mais comumente afectam os níveis lipídicos..... | 37 |
| Tabela 8 – Potenciais benefícios dos ácidos gordos ómega-3 no organismo | 44 |
| Tabela 9 – Principais fontes alimentares de ácidos gordos ómega-3 (g/100 g de alimento)..... | 49 |
| Tabela 10 – Agentes comercializados com ácidos gordos ómega-3 | 51 |
| Tabela 11 – Características da população-alvo. (Adaptado de Ballantyne, 2012)..... | 57 |
| Tabela 12 – Efeitos adversos que se manifestaram após a toma da primeira dose de fármaco, ou antes da primeira dose, com agravamento durante o período de tratamento. (Adaptado de Ballantyne, 2012)..... | 61 |
| Tabela 13 – Quadro resumo dos resultados obtidos nos respectivos ensaios clínicos <i>MARINE</i> e <i>ANCHOR</i> . (Adaptado de Ballantyne, 2013) | 63 |
| Tabela 14 – Resumo das novas abordagens terapêuticas anti-dislipidemiantes, sobre os níveis séricos de CT, c-LDL, c-HDL e TG. (Ewang-Emukowhate, 2013)..... | 70 |

Lista de Acrónimos

| | |
|-------|-----------------------------------------------------|
| AACE | American Association Clinical Endocrinologists |
| ADN | Ácido Desoxirribonucleico |
| AGPI | Ácidos Gordos Poliinsaturados |
| AHA | American Heart Association |
| ALA | Ácido alfa-linolénico |
| Apo | Apolipoproteína |
| ARA | Ácido Araquidónico |
| ARN | Ácido Ribonucleico |
| ASAE | Autoridade de Segurança Alimentar e Económica |
| AVC | Acidente Vascular Cerebral |
| CETP | Proteína transportadora de colesterol esterificado |
| c-HDL | Colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade |
| c-LDL | Colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade |
| CT | Colesterol Total |
| DCC | Doença Cardíaca Coronária |
| DCV | Doença Cardiovascular |
| DHA | Ácido docosaheptaenóico |
| DIC | Doença Isquémica Cardíaca |
| DM2 | Diabetes Mellitus tipo 2 |
| DPA | Ácido docosapentaenóico |
| EAM | Enfarte Agudo do Miocárdio |
| EAS | European Atherosclerosis Society |
| EPA | Ácido eicosapentaenóico |
| ESC | European Society of Cardiology |
| ESH | European Society of Hypertension |
| EUA | Estados Unidos da América |
| FA | Fibrilação Atrial |
| FAO | Food and Agriculture Organization |
| FDA | Food and Drug Administration |
| HbA1c | Hemoglobina glicosilada A1c |
| HDL | Lipoproteína de alta densidade |

| | |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HTA | Hipertensão Arterial |
| HTG | Hipertrigliceridemia |
| IC | Insuficiência Cardíaca |
| ICC | Insuficiência Cardíaca Congestiva |
| IDL | Lipoproteína de densidade intermédia |
| IMC | Índice de Massa Corporal |
| IPE | Éster etílico do ácido eicosapentaenóico |
| IUPAC | International Union of Pure and Applied Chemistry |
| L-CAT | Lecitina Colesterol Aciltransferase |
| LDL | Lipoproteína de baixa densidade |
| LPL | Lipoproteína Lipase |
| LPR | Lipoproteínas Remanescentes |
| LPRTG | Lipoproteínas Ricas em Triglicéridos |
| LT | Leucotrienos |
| MTTP | Proteína microsomal de tranferência de triglicéridos |
| NCEP-ATP III | National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Painel III) |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PCR | Proteína C Reactiva |
| PG | Prostaglandinas |
| PPAR | Receptor activado por proliferadores de peroxissoma |
| TG | Triglicéridos |
| TX | Tromboxanos |
| VLDL | Lipoproteína de muito baixa densidade |
| WHO | World Health Organization |

1. Introdução à Doença Cardiovascular

A doença cardiovascular (DCV) é uma doença crónica, silenciosa e de causa multifactorial que progride ao longo da vida e os sintomas surgem, geralmente, quando se atinge um estágio avançado da doença. Recentemente, dados sugerem que a DCV tem-se tornado numa preocupação primária de saúde global, permanecendo a principal causa de incapacidade e morte prematura em todo o mundo (WHO, 2013).

Em 2011, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 3 em cada 10 mortes, matando quase 17 milhões de pessoas. Destas, mais de 13 milhões morreram com as duas doenças cardiovasculares mais frequentes, nomeadamente doença isquémica coronária (DIC) e acidente vascular cerebral (AVC) (Halcox, 2013). As doenças cardiovasculares englobam outras condições clínicas, como a hipertensão arterial (HTA), angina pectoris, insuficiência aguda do miocárdio, aterosclerose, insuficiência venosa crónica, doença arterial coronária, arritmias cardíacas e dislipidemias (Steptoe & Kivimäki, 2013). A crescente incidência de obesidade e DM2, pode também ajudar a explicar as elevadas taxas de mortalidade por DCV (Minihane, 2013).

Se as tendências actuais continuarem, prevê-se que, em 2030, cerca de 23,6 milhões de pessoas morrerão de DCV (WHO, 2013). A DCV é uma doença típica dos países desenvolvidos, no entanto, estima-se que cerca de 80% das mortes por DCV já ocorra nos países em desenvolvimento (Reiner *et al.*, 2011). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de três quartos das mortes prematuras por DCV podem ser evitadas com a implementação adequada de um estilo de vida saudável (Minihane, 2013; Taylor *et al.*, 2013a). Caso contrário, todos os factores de risco associados: sedentarismo, maus hábitos alimentares, consumo de álcool, tabagismo, história familiar e stress, poderão estar envolvidos no desenvolvimento, a longo prazo, de eventos cardiovasculares (Reiner *et al.*, 2011; Steptoe & Kivimäki, 2013). Dado que a prevalência dos factores de risco metabólicos tem vindo a aumentar, prevê-se que a aterosclerose se torne na principal causa de morte no mundo (Kataoka, Uno, Puri, & Nicholls, 2013).

O risco de eventos cardiovasculares é consideravelmente elevado em indivíduos com diabetes mellitus, e isso pode ser derivado da alta prevalência de dislipidemias nesta população. Geralmente, as doenças cardiovasculares são a maior causa de mortalidade e morbidade em doentes portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), e a falência cardíaca é o evento global dominante (Jeppesen, Schiller, & Schulze, 2013). Os níveis de colesterol ligados à lipoproteína de baixa densidade (c-LDL) iguais ou superiores a 100 mg/dL são encontrados em cerca de 64% dos adultos com DM2, enquanto 35% destes têm níveis de triglicéridos (TG) em jejum iguais ou superiores a 200 mg/dL. Os diabéticos podem tirar benefício da substituição de gordura saturada por ácidos gordos poliinsaturados (AGPI) na sua dieta, contribuindo para um menor risco de DCV e para um perfil lipídico menos aterogénico (Jeppesen *et al.*, 2013).

Entre todos os factores de risco cardiovascular, estima-se que, nos EUA, a hipertrigliceridemia apresente uma prevalência de 31% (Kataoka *et al.*, 2013). Perante esta realidade, deve-se promover a sensibilização da população para verificar, anualmente, possíveis alterações no perfil lipídico. Esta estratégia de saúde assume um papel importante na profilaxia de muitos eventos cardiovasculares, que é conseguida depois com a normalização dos parâmetros lipídicos (Ewang-Emukowhate & Wierzbicki, 2013).

Segundo o Infarmed, o grupo terapêutico responsável por um maior nível de consumo em Portugal, foi os medicamentos cardiovasculares. A DCV impõe elevados custos sociais, representando cerca de 30% (quase 400 milhões de euros) dos encargos totais do Serviço Nacional de Saúde (SNS) relativamente aos medicamentos utilizados em ambulatório, em 2011 (Infarmed, 2012). Por outro lado, no sistema de cuidados de saúde europeu, os custos associados às doenças cardiovasculares, são estimados para ser tão elevados quanto 200 mil milhões de euros por ano (Thum, 2012).

De forma a contrariar esta realidade, a inclusão de peixe na alimentação é determinante para o bem-estar geral e proporciona uma fonte natural e rica em ácidos gordos ómega-3 ao órgão cardíaco e aos extra cardíacos. O ómega-3 tem sido alvo de interesse nas últimas duas décadas e continua a ser um factor essencial na prevenção primária e secundária da DCV (Peter, Chopra, & Jacob, 2013).

2. A Bioquímica dos Lípidos

2.1. A Importância Biológica dos Lípidos

Os lípidos são a segunda principal fonte de energia do organismo e podem assumir vários tamanhos. Diferenciam-se pelo seu carácter apolar, apesar de serem solúveis em solventes orgânicos. Os lípidos são formados por cadeias alifáticas, cujos átomos predominantes são o carbono e o hidrogénio (Baynes, & Dominiczak, 2011).

Estes macronutrientes são um grupo heterogéneo de compostos e estão distribuídos em três compartimentos biológicos principais: plasma, tecido adiposo e membranas celulares. No tecido adiposo, encontram-se os TG que constituem uma das principais reservas energéticas do organismo e são a forma de armazenamento dos lípidos no corpo. No plasma, circulam os ácidos gordos, produtos obtidos através da decomposição dos triglicéridos. Os fosfolípidos são moléculas anfipáticas e considerados os lípidos mais abundantes na arquitectura e integridade estrutural das membranas celulares (Baynes et al., 2011).

Para além da função estrutural nas membranas, a função energética e de reserva dos lípidos constituem das principais actividades vitais dos lípidos. Além disso, os lípidos são os únicos nutrientes que fornecem nove quilocalorias por grama de energia; têm a capacidade de manter a actividade dos órgãos vitais, pois possibilitam a amortização de choques mecânicos; e actuam como isolantes térmicos, protegendo o organismo de alterações bruscas de temperatura. (Baynes et al., 2011; Murray et al., 2009).

Todos os lípidos que participam na estrutura membranar assumem um arranjo energeticamente favorável e estável, porém maleável, fluido e flexível, à temperatura corporal. O modelo do mosaico fluido das membranas biológicas ilustra bem a importância destes macronutrientes, na forma como eles estão integrados nas membranas. Quando dispersos em meio aquoso e sob determinadas circunstâncias, os fosfolípidos podem formar estruturas lamelares ou estruturas vesiculares fechadas chamadas lipossomas (Murray et al., 2009; Voet, & Voet, 2006).

A comunidade científica tem-se atraído pela observação e estudo dos lipossomas enquanto sistemas que mimetizam a estrutura da dupla camada lipídica das membranas biológicas. Os lipossomas, dada a sua estrutura, possibilitam a encapsulação de fármacos lipofílicos e hidrofílicos, de forma a permitir o direcionamento de fármacos para os tecidos-alvo, sem provocar efeitos indesejáveis. Isto é possível graças ao potencial da Nanotecnologia (Oliveira et al., 2012).

À superfície das membranas destacam-se zonas mais ricas em colesterol e ácidos gordos saturados. O colesterol é outro constituinte lipídico da membrana, formado por um núcleo esteróide com quatro anéis rígidos, associado a uma cadeia carbonada. É uma molécula anfipática, de origem animal e produzida no tecido hepático. Em termos fisiológicos, o colesterol intercala-se nas membranas de forma a regular a sua fluidez a partir da diminuição da permeabilidade da mesma. Assim, tem a capacidade de tornar a membrana menos propensa a deformações externas e, por isso, menos fluida. Além disso, o colesterol também é determinante na constituição das lipoproteínas plasmáticas, e cerca de 70% encontra-se sob a forma de colesterol esterificado (Voet *et al.*, 2006).

Outros lípidos que merecem destaque são os ácidos gordos. Estas moléculas são formadas por cadeias de hidrocarbonetos com um número variado de carbonos e com um grupo carboxílico associado. Dependendo da ausência ou presença de ligações duplas entre os átomos de carbono, os ácidos gordos podem ser divididos em duas classes principais: saturados e insaturados. Os saturados são apenas constituídos por ligações covalentes simples. Os insaturados exigem pelo menos uma ligação dupla na sua estrutura química e, como tal, são subdivididos em monoinsaturados, caso tenham uma ligação dupla, ou poliinsaturados, caso tenham mais do que uma ligação dupla (Murray et al., 2009; Voet et al., 2006).

Os lípidos provenientes da dieta originam uma emulsão estável no lúmen duodenal, constituída por TG, ésteres do colesterol e diglicéridos envolvidos por fosfolípidos, ácidos gordos, monoglicéridos e sais biliares. Uma vez absorvidos, o seu transporte pela corrente sanguínea depende da ligação a lipoproteínas circulantes (Baynes et al., 2011).

3. O Metabolismo Lipoproteico

3.1. Lipoproteínas – Papel na Saúde e Doenças

As principais lipoproteínas são: quilomicra, lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de densidade intermédia (IDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL). O transporte adequado dos lípidos pelas lipoproteínas plasmáticas com destino aos tecidos-alvo é um processo coordenado e complexo no qual, a ocorrência de perturbações neste circuito poderá levar ao desenvolvimento de dislipidemias e aterosclerose (Bartelt, Merkel, & Heeren, 2012).

Os quilomicra são as lipoproteínas mais ricas em lípidos, de maior diâmetro e de menor densidade, em comparação com as restantes lipoproteínas, conforme demonstrado na Tabela 1. Os quilomicra têm origem no duodeno – quilomicra nascentes – e são constituídos por TG exógenos, Apo A e Apo B48. Quando os quilomicra se cruzam com as HDL, recebem destas últimas a apolipoproteína (Apo) C e a Apo E, transformando-se em quilomicra maduros (Kei, Filippatos, Tsimihodimos, & Elisaf, 2012).

Tabela 1 – Propriedades físicas e composição lipídica de diferentes classes lipoproteicas
(Adaptado de Saba & Oridupa, 2012).

| | Quilomicra | VLDL | IDL | HDL |
|-------------------------|-------------|---------------|---------------|---------------|
| Densidade (g/mL) | < 0,94 | 0,940 – 1,006 | 1,006 – 1,063 | 1,063 – 1,210 |
| Diâmetro (Å) | 6000 – 2000 | 600 | 250 | 70 – 120 |
| Lípidos totais (%) | 99 | 91 | 80 | 44 |
| Triglicéridos | 85 | 55 | 10 | 6 |
| Colesterol esterificado | 3 | 18 | 50 | 40 |
| Fosfolípidos | 8 | 20 | 29 | 46 |

A Apo C permite a acção da lipoproteína lipase (LPL), que se encontra nas células endoteliais, e que faz a lipólise dos TG em ácidos gordos e glicerol. Os quilomicra maduros após sofrerem a acção da LPL, cedem às HDL, a Apo C e Apo A. Neste passo,

ocorre uma grande redução do conteúdo em TG nos quilomicra, passando a designar-se quilomicra remanescentes. Para compensar, as HDL cedem colesterol esterificado aos quilomicra que, por sua vez, leva-o para o fígado, entrando através da Apo E (cedida pela HDL) (Kei *et al.*, 2012).

O colesterol esterificado é aproveitado pelo fígado para sintetizar sais biliares e novos TG. Uma vez produzidos, os TG saem do fígado sob a forma de VLDL. As VLDL são lipoproteínas produzidas pelo fígado – VLDL nascentes – e são ricas em TG, contendo 10% a 15% de colesterol sérico total. As VLDL são precursoras das LDL e as suas principais apolipoproteínas constituintes são a Apo B100, Apo C e Apo E. Se no fígado existirem muitos ácidos gordos disponíveis, formam-se mais TG e as VLDL vão ter uma Apo B100 de maior dimensão. Caso contrário, as VLDL pequenas conseguem entrar mais facilmente no endotélio, aumentando o risco de aterogénese. No fígado, as VLDL ficam maduras ao receber a Apo C e a Apo E dos quilomicra. Posteriormente, as VLDL cedem a Apo C para as HDL, recebendo destas, colesterol esterificado, passando a VLDL remanescentes (NCEP, 2002).

As HDL são lipoproteínas produzidas no fígado, tendo inicialmente uma forma discoidal – HDL nascentes. São constituídas por Apo A, Apo E e fosfolípidos. A função das HDL no organismo não é questionável e prende-se com a recolha de colesterol livre prejudicial às células. Este colesterol é depois transformado em colesterol esterificado por intermédio da lecitina colesterol aciltransferase (L-CAT). Esta enzima, juntamente com o seu cofactor, a Apo A, vai esterificar os ácidos gordos, pertencentes à lecitina, para o colesterol livre que foi buscar à membrana das células, transformando-o em colesterol esterificado. Parte desse colesterol vai para o fígado e o restante distribui-se pelas partículas lipoproteicas como as LDL (Baynes *et al.*, 2011).

As HDL recebem dos quilomicra remanescentes a Apo C, das IDL, e colesterol e fosfolípidos das outras apolipoproteínas. As HDL permitem a remoção do excesso de colesterol livre e o seu transporte extra-hepático para o fígado, promovendo a sua metabolização e prevenindo a aterosclerose. Deste modo, quando a concentração de HDL é muito elevada, ocorre o transporte reverso de colesterol e a sua excreção pela biliar, daí que as HDL são consideradas um factor protector vascular. A Apo AI constitui

cerca de 70% a 80% da sua estrutura e os níveis de colesterol HDL são inversamente proporcionais ao risco de doença coronária (NCEP, 2002).

As LDL são lipoproteínas que transportam o colesterol para todas as células, de forma a proporcionar o *turnover* das membranas celulares. Segundo a NCEP, há fortes evidências que defendem que a principal lipoproteína com potencial aterogénico é a LDL e, por isso, constitui o principal alvo e objectivo do tratamento da hipercolesterolemia. A doença aterosclerótica está relacionada, não só com os valores de LDL aumentados, como, também, com os valores de LDL ditos “normais”. Do ponto de vista clínico, é difícil aceitar que um parâmetro analítico de referência possa justificar a aterogénese, daí que, só nos últimos anos, é que se demonstrou que as LDL “normais” podiam danificar o endotélio vascular. Isto sucede porque as LDL são passíveis de sofrer oxidação na presença de radicais livres. As LDL oxidadas servem de estímulo quimiotáxico para a transformação de monócitos em macrófagos que, por sua vez, vão captar as LDL, uma vez que possuem receptores específicos para estas (NCEP, 2002).

Os macrófagos são células com capacidade fagocitária e através dela conseguem penetrar no endotélio, transportando consigo as LDL oxidadas. Posteriormente, estas são aptas em destruir a membrana celular. Como tal, o macrófago, cuja membrana fica danificada, perde mobilidade e transforma-se em macrófago residente nas células da íntima da artéria. Esta permanência fixa dos macrófagos, faz com que as LDL oxidadas iniciem o seu processo de destruição da íntima, com sucessivas reacções de peroxidação. As LDL oxidadas estimulam a imunogenicidade que, juntamente com os anticorpos produzidos, provocam uma reacção inflamatória ao nível da parede dos vasos, desencadeando a aterogénese (NCEP, 2002).

Em contraste, os níveis reduzidos de colesterol LDL são fisiologicamente seguros. As concentrações de colesterol LDL que variam entre os 25 e os 60 mg/dL, são consideradas suficientes. O recém-nascido tem um valor de colesterol LDL próximo de 30 mg/dL, o que significa que valores baixos de colesterol LDL são bem tolerados pelo organismo. Vários estudos alegam que pessoas com níveis baixos de colesterol LDL durante a vida, destacam-se pela longevidade (NCEP, 2002).

Relativamente aos triglicéridos, estes circulam no sangue acoplados a lipoproteínas ricas em triglicéridos (LPRTG), que são os quilomicra (que transportam os TG exógenos provenientes da alimentação), as VLDL (que transportam os TG endógenos), e os seus respectivos remanescentes. Estes últimos são obtidos através da lipólise das LPRTG nos capilares, com a produção simultânea de mediadores pró-inflamatórios (ácidos gordos saturados, lípidos oxidados). Ao contrário das grandes LPRTG nascentes, as lipoproteínas remanescentes (LPR) são de menor dimensão e podem penetrar pelo endotélio, onde, sem necessidade de modificação oxidativa, são rapidamente transformados em macrófagos, contribuindo para o desenvolvimento de inflamação vascular. A hipertrigliceridemia (HTG) pode resultar de dois acontecimentos: produção aumentada das LPRTG, ou catabolismo reduzido das LPRTG, que podem levar a alterações das LDL e HDL, e à acumulação das lipoproteínas pequenas e densas (LDL e HDL), com consequentes efeitos pró-aterogénicos (Pirillo & Catapano, 2013).

4. Avaliação do Risco Global das Dislipidemias

4.1. Classificação das Dislipidemias

A dislipidemia é um termo utilizado para definir um conjunto de distúrbios metabólicos relacionados com alterações quantitativas e/ou qualitativas dos lípidos séricos (Baynes, 2011; Saba & Oridupa, 2012). O metabolismo lipídico pode ser perturbado de diversas maneiras, decorrentes de oscilações nos níveis séricos das lipoproteínas. A dislipidemia é considerada um dos principais factores de risco para a ocorrência de DCV, com implicações determinantes na progressão da doença aterosclerótica (Datta, 2013; Ewang-Emukowhate & Wierzbicki, 2013).

As dislipidemias podem ser classificadas de diferentes formas. Fredrickson e os seus colaboradores classificaram as dislipidemias, pela primeira vez, na década de 1960, tendo sido aceite e adoptada pela OMS. Esta, por sua vez, referenciou o método de Fredrickson como um modelo a seguir na prática clínica. Este acontecimento facilitou a comunicação entre investigadores e levou à unificação da linguagem científica universal; por isso, Fredrickson foi considerado o pai fundador da lipidologia (Wong, Al-sarraf, & Ignaszewski, 2012).

O modo como Fredrickson classificou as dislipidemias foi estabelecido com base nos perfis electroforéticos das lipoproteínas plasmáticas, além do recurso à ultracentrifugação para análise da aparência do soro obtido de uma amostra em jejum, após 24 horas de repouso e submetido a refrigeração de 4°C. A sua classificação admite cinco categorias fenotípicas, sendo que cada uma delas possui uma abordagem terapêutica específica (Wong *et al.*, 2012).

Ao longo dos últimos anos, várias classificações têm sido sugeridas por outros autores. No entanto, pelo marco histórico que Fredrickson teve na era das apolipoproteínas e por continuar a ser citado, a sua classificação fenotípica não podia ser esquecida (Tabela 2). Não obstante, é importante constatar que o método de Fredrickson apresenta algumas limitações pois assenta apenas sobre parâmetros bioquímicos e não abrange todas as situações patológicas nem descreve um diagnóstico real da dislipidemia. Além disso, os

níveis de colesterol HDL e TG não são tidos em consideração, bem como as hipolipidemias primárias. Mas a maior crítica é a da fronteira entre dislipidemia primária e secundária não ser nítida (Campos, 2005).

Tabela 2 – Classificação das dislipidemias, segundo Fredrickson
(Adaptado de Wong et al., 2012).

| Fenótipo | Lipoproteína(s) afectada(s) | Colesterol sérico total | Triglicéridos séricos | Nível de aterogenicidade | Prevalência |
|----------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------------|---------------|
| I | Quilomicra ↑ | Normal a ↑ | ↑↑↑↑ | Não descrito | Raro |
| IIa | LDL ↑ | ↑↑ | Normal | +++ | Comum |
| IIb | LDL ↑ e VLDL ↑ | ↑↑ | ↑↑ | +++ | Comum |
| III | IDL ↑ | ↑↑ | ↑↑↑ | +++ | Intermediário |
| IV | VLDL ↑ | Normal a ↑ | ↑↑ | + | Comum |
| V | VLDL ↑ e Quilomicra ↑ | Normal a ↑ | ↑↑↑↑ | + | Raro |

↑: ligeiramente aumentado; ↑↑: aumentado; ↑↑↑: muito aumentado; ↑↑↑↑: marcadamente aumentado;
+: nível de aterogenicidade elevado; +++: nível de aterogenicidade muito elevado.

Mais tarde, a comunidade científica reconheceu a necessidade em introduzir um sistema de classificação das dislipidemias mais pormenorizado, atendendo ao diagnóstico clínico e aos defeitos metabólicos conhecidos até então (Tabela 3). Os avanços científicos e a aplicação da tecnologia do ADN recombinante, tornaram possível a identificação das deficiências genéticas e todas elas envolvem uma proteína: apolipoproteína, enzima lipofílica, receptor de membrana ou proteína reguladora. Os respectivos genes envolvidos foram estudados e descritos, bem como o tipo de transmissão abrangida (Campos, 2005).

Tabela 3 – Classificação das dislipidemias, segundo as desordens genéticas e o respectivo tratamento
(Adaptado de Campos, 2005; Datta, 2013; Saba & Oridupa, 2012).

| Dislipidemia | Sub-tipo | Classificação | Deficiência Metabólica | Níveis Lipoprotéicos (mg/dL) | Tratamento |
|--------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Tipo I | a, c | Hiperquilomicronemia familiar | Enzima (LPL ↓) | TG elevados: TG > 500 | Dieta saudável |
| | b | Deficiência de Apo C | Apolipoproteína (Apo C alterada) | c-LDL > 130 TG < 150 c-HDL > 40 | |
| Tipo II | a | Hipercolesterolemia familiar (LDL > 200) Hipercolesterolemia primária (LDL 130 – 199) | Receptor (LDL ↑) e apolipoproteínas (Apo B100 ↑ e Apo E ↑) | c-LDL elevado: c-LDL > 130 TG < 150 c-HDL > 40 | Sequestradores de sais biliares, estatinas, ácido nicotínico |
| | b | Dislipidemia familiar combinada | Receptor (LDL ↑) e apolipoproteínas (Apo B100 ↑) | Dislipidemias combinadas: c-LDL > 130 TG > 150 | Estatinas, ácido nicotínico, fibratos |
| Tipo III | NA | Disbetalipoproteinemia familiar | Apolipoproteína (síntese de Apo E ↓) | c-HDL < 40 | Fibratos, estatinas |
| Tipo IV | NA | Hipertrigliceridemia familiar | Apolipoproteína (VLDL ↑) e enzima (LPL ↓) | c-HDL < 40 | Fibratos, ácido nicotínico e estatinas |
| Tipo V | NA | Hipertrigliceridemia familiar | Apolipoproteína (VLDL ↑) e enzima (LPL ↓) | TG elevados: TG > 500 c-LDL > 130 TG < 150 c-HDL > 40 | Ácido nicotínico e fibratos |

NA: não aplicável; ↑: elevação dos níveis; ↓: diminuição dos níveis.

Um sistema de classificação mais recente, descreve as dislipidemias de acordo com a sua etiologia e, neste caso, podem ser primárias ou secundárias. As dislipidemias primárias são consequentes de uma predisposição genética recorrente e sofrem influências do meio ambiente através de uma alimentação inadequada e/ou sedentarismo. Nestas, estão englobadas as hiperlipidemias e as hipolipidemias. As hiperlipidemias resultam de erros inatos nos genes que codificam enzimas,

apolipoproteínas ou receptores envolvidos no metabolismo lipídico, provocando hipercolesterolemia comum, hipertrigliceridemia familiar e hiperquilomicronemia (Reiner et al., 2011; Saba & Oridupa, 2012).

As hipolipidemias caracterizam-se pela diminuição do colesterol LDL (hipobetalipoproteinemia) e/ou do colesterol HDL (hipoalfalipoproteinemia), e são menos frequentes que as anteriores. Por outro lado, as dislipidemias secundárias são provenientes de outros quadros patológicos incluindo DM2, obesidade, hipotireoidismo, insuficiência renal e síndrome nefrótica. A idade avançada e a toma de determinados medicamentos também podem modificar os níveis séricos dos lípidos, como os bloqueadores beta-adrenérgicos, os corticosteróides e os diuréticos (Reiner *et al.*, 2011).

Depois temos a dislipidemia aterogénica que é uma condição caracterizada por níveis elevados de TG e Apo B, e colesterol HDL baixo. Os doentes com este tipo de dislipidemia, apresentam um risco cardiovascular residual significativo, cujo valor de colesterol LDL pode conferir um efeito aditivo. Nestes casos, o recurso às estatinas em monoterapia é inadequado para lidar com condições adicionais, em termos lipídicos. Quando os doentes são tratados com estatinas, os altos níveis de TG podem persistir e são necessários adjuvantes terapêuticos capazes de normalizar os níveis de TG, como é o caso dos ácidos gordos ómega-3 (Ballantyne, Braeckman, & Soni, 2013; Pirillo & Catapano, 2013).

4.2. Directrizes para a Hipertrigliceridemia e Recomendações Essenciais

As directrizes fornecem orientações pertinentes para o diagnóstico e tratamento das dislipidemias, e incluem um conjunto de recomendações que guiam os profissionais de saúde no sentido de reduzir o risco de DCV em doentes com disfunções lipídicas (Ewang-Emukowhate & Wierzbicki, 2013; Halcox, 2013; Reiner *et al.*, 2011).

O *Framingham Heart Study*, foi pioneiro na identificação dos principais factores de risco cardiovasculares, e incluía o aumento da pressão arterial, aumento dos níveis de colesterol total, tabagismo, obesidade, diabetes mellitus, sedentarismo e idade. As contribuições do estudo de *Framingham* têm sido úteis no conhecimento do

desenvolvimento e progressão da DCV. Os resultados obtidos neste estudo foram categorizados por níveis de risco, de 10 anos, e variam entre 2,5% e 30%. Os indivíduos com um risco igual ou superior a 20% são considerados de alto risco, como revelado na Tabela 4 (Anderson *et al.*, 2013; Lieberman *et al.*, 2011).

Tabela 4 – Estratificação do risco cardiovascular, segundo o estudo de Framingham
(Adaptado de Anderson *et al.*, 2013; Jellinger & Smith, 2012).

| Grupo de Risco | Risco Global de <i>Framingham</i> (Risco absoluto de sofrer um evento de DAC*, em 10 anos) | Condições Clínicas (exemplos) |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alto | > 20% | Doença arterial coronária estabelecida Doença cardiovascular Doença arterial periférica Aneurisma aórtica abdominal Diabetes mellitus Doença renal crónica Risco elevado de hipertensão arterial |
| Intermédio | 10% - 20% | Doença arterial coronária subclínica Síndrome metabólica Múltiplos factores de risco associados Níveis marcadamente elevados de factores de risco isolados Primeiro grau relativo ao início precoce de doença arterial coronária |
| Baixo | < 10% | Múltiplos factores de risco associados, ou pelo menos um factor de risco ou sem factores de risco Síndrome metabólica |
| Óptimo | < 10% | Não existem factores de risco associados Função cardíaca saudável |

*DAC: doença arterial coronária

Mais tarde, outras duas directrizes mereceram destaque: o *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (actualmente na sétima revisão e focado na hipertensão arterial); e o *National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* (que vai na terceira edição e restringe-se aos valores elevados de colesterol).

A Tabela 5, apresenta os valores de referência actualmente aceites em relação aos níveis de colesterol total (CT), c-LDL, c-HDL e TG, em adultos com idade igual ou superior a 20 anos, de acordo com a NCEP-ATPIII. Estes parâmetros lipídicos representam importantes biomarcadores no despiste da DCV.

Tabela 5 – Valores de referência do CT, c-HDL, c-LDL e TG, em adultos com idade igual ou superior a 20 anos
(Adaptado de NCEP, 2002).

| Pârametros Lipídicos | Valores (mg/dL) | Classificação |
|----------------------|-----------------|----------------|
| CT | < 200 | Desejável |
| | 200 – 239 | Limítrofe alto |
| | ≥ 240 | Alto |
| c-LDL | < 100 | Ótimo |
| | 100 – 129 | Desejável |
| | 130 – 159 | Limítrofe alto |
| | 160 – 189 | Alto |
| | ≥ 190 | Muito alto |
| c-HDL | < 40 | Baixo |
| | ≥ 60 | Alto |
| TG | < 150 | Desejável |
| | 150 – 199 | Limítrofe alto |
| | 200 – 499 | Alto |
| | ≥ 500 | Muito alto |

A *European Atherosclerosis Society* (EAS) uniu esforços e conta com a colaboração da *European Society of Cardiology* (ESC) e da *European Society of Hypertension* (ESH) para o lançamento de novas propostas baseadas na avaliação da hipertensão e dos valores de colesterol (Reiner *et al.*, 2011).

Em geral, estudos recentes relatam que o nível elevado de TG é considerado um factor de risco para a DCV e está comumente associado a valores baixos de c-HDL e níveis aumentados de c-LDL, em indivíduos com dislipidemia, síndrome metabólica e DM2 (Peter *et al.*, 2013; Pirillo & Catapano, 2013). Em doentes com níveis de TG iguais ou superiores à limítrofe alta, a prioridade centra-se na prevenção do risco cardiovascular através da redução dos níveis de c-LDL para valores inferiores a 100 mg/dL, com uma

meta opcional mais rigorosa para doentes com risco muito elevado para valores abaixo dos 70 mg/dL (Ballantyne *et al.*, 2013).

A gravidade da hipertrigliceridemia é reflectida por um terço dos adultos que têm níveis de TG superiores a 150 mg/dL (Reiner *et al.*, 2011). As desordens genéticas mais frequentes no estabelecimento da hipertrigliceridemia são a hiperlipidemia familiar combinada e a hipertrigliceridemia familiar, com uma prevalência entre 1% e 3% (Peter *et al.*, 2013).

A pancreatite aguda é considerada um dos principais factores de risco da hipertrigliceridemia e cerca de 10% de todos os casos clínicos de pancreatite, são derivados da hipertrigliceridemia. O risco de pancreatite é clinicamente significativo quando os níveis de TG ultrapassam os 500 mg/dL. Este quadro clínico pode ter origem nos quilomicra e nos seus remanescentes, prejudicando o fluxo sanguíneo capilar pancreático e causando isquemia, junto com necrose, edema e inflamação (Kota, Kota, & Modi, 2012; Peter *et al.*, 2013; Reiner *et al.*, 2011).

Segundo a EAS, as recomendações não farmacológicas para o tratamento da hipertrigliceridemia englobam a restrição calórica, a redução de uma dieta rica em gordura, a perda de peso associada a uma actividade física moderada e o total abandono de bebidas alcoólicas (Ewang-Emukowhate & Wierzbicki, 2013; Reiner *et al.*, 2011). A combinação destas medidas fazem reduzir os TG até cerca de 30%, e a sua aplicação deve ser obrigatória para todos os doentes que sofram de obesidade, síndrome metabólica ou DM2 (Reiner *et al.*, 2011). A Tabela 6 resume os principais factores responsáveis por causarem a hipertrigliceridemia.

Tabela 6 – Factores causadores de hipertrigliceridemia
(Adaptado de Reiner et al., 2011).

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • Predisposição genética |
| • Obesidade |
| • Diabetes mellitus tipo 2 |
| • Consumo de álcool |
| • Dieta rica em hidratos de carbono simples |
| • Doença renal |
| • Hipotireoidismo |
| • Gravidez As concentrações fisiológicas de TG, duplicam durante o terceiro trimestre. |
| • Desordens autoimunes, tal como a paraproteinemia ou o lúpus eritematoso sistémico (LES) |
| • Doentes polimedicados, incluindo: Corticosteróides, estrogénios (especialmente os de toma oral), tamoxifeno, antihipertensores (diuréticos tiazídicos e bloqueadores beta-adrenérgicos, excepto o carvedilol), isotretinoína, sequestradores de sais biliares, ciclosporina, regimes antiretrovirais (inibidores da protease), psicotrópicos (fenotiazinas, antipsicóticos de segunda geração). |

Apesar do aumento dos TG, para valores superiores a 150 mg/dL, reflectir um maior risco de DCV, a utilização de medicamentos para diminuir os TG só deve ser considerada quando os níveis ultrapassarem os 200 mg/dL. A partir dos 200 mg/dL já não é possível uma redução eficaz da hipertrigliceridemia apenas com a implementação de medidas do estilo de vida (Reiner *et al.*, 2011). A Tabela 7 mostra a influência que algumas medidas do estilo de vida podem ter sobre os níveis lipídicos.

Tabela 7 – Impacto de algumas modificações do estilo de vida, que mais comumente afectam os níveis lipídicos
(Adaptado de Reiner et al., 2011).

| Intervenções no Estilo de Vida | Magnitude do Efeito |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Que levam à redução dos níveis de CT e c-LDL | |
| Dieta pobre em gordura saturada | +++ |
| Dieta pobre em gordura <i>trans</i> | +++ |
| Aumento do consumo de fibra na dieta | ++ |
| Redução no consumo de alimentos ricos em colesterol | ++ |
| Aumento do consumo de alimentos funcionais, enriquecidos em fitoesteróis | +++ |
| Redução excessiva do peso corporal | + |
| Utilização de produtos proteicos à base de soja | + |
| Actividade física regular | + |
| Que levam à redução dos níveis de TG | |
| Redução excessiva do peso corporal | +++ |
| Evitar bebidas alcólicas | +++ |
| Reduzir a ingestão de mono e disacáridos | +++ |
| Actividade física regular | ++ |
| Dieta pobre em hidratos de carbono | ++ |
| Utilização de suplementos ricos ómega-3 | ++ |
| Substituição de gordura saturada por mono ou poliinsaturada | + |
| Que levam ao aumento dos níveis de c-HDL | |
| Dieta pobre em gordura <i>trans</i> | +++ |
| Actividade física regular | +++ |
| Redução excessiva do peso corporal | ++ |
| Dieta pobre em hidratos de carbono e sua substituição por gordura insaturada | ++ |
| Uso do álcool com moderação | ++ |
| Entre os alimentos ricos em hidratos de carbono, preferir aqueles com baixo nível glicémico e alto conteúdo em fibra | + |
| Cessaçãõ tabágica | + |
| +: efeito baixo; ++: efeito intermédio; +++: efeito elevado. | |

Actualmente, a normalização dos níveis séricos de TG com o recurso a fármacos antidislipidémiantes é a estratégia terapêutica mais adequada para inibir a progressão da aterosclerose e da DCV. Todas as directrizes reconhecem o uso de estatinas como a abordagem terapêutica de primeira linha para reduzir o risco total de DCV, bem como os níveis elevados de TG, dada a sua eficácia universal. Esta classe terapêutica destaca-

se por exercer efeitos significativos na diminuição dos níveis de TG, sobretudo quando é utilizada em doses elevadas e em doentes com hipertrigliceridemia moderada. A atorvastatina e a rosuvastatina são as estatinas mais aconselhadas, nestes casos, devido à sua alta potência (Reiner et al., 2011). No entanto, estudos recentes afirmam que, em algumas situações clínicas como na hipertrigliceridemia grave ou muito grave, a monoterapia hipolipemiante com estatinas não é recomendada (Halcox, 2013).

Segundo a EAS e a AACE, as intervenções farmacológicas mais indicadas para tratar níveis moderados a graves de TG, incluem: fibratos (fenofibrato), ácido nicotínico ou ácidos gordos ómega-3 como terapia adjuvante. Estas três classes de medicamentos podem ser administradas isoladamente ou em combinação com as estatinas, dependendo do contexto clínico (Halcox, 2013; Pirillo & Catapano, 2013; Reiner *et al.*, 2011).

Tanto o NCEP-ATPIII como a AACE, recomendam que o tratamento da dislipidemia deve ser dirigido, em primeiro lugar, aos níveis alterados de c-LDL. Para os indivíduos com níveis de TG entre 200 e 499 mg/dL, as directrizes do ATPIII recomendam a terapia com ácido nicotínico, mas para aqueles com níveis de TG iguais ou superiores a 500 mg/dL, os fibratos são a primeira escolha (Taylor et al., 2013b). Nos diabéticos, é relevante iniciar o tratamento insulínico para atingir um bom controlo da glicémia. Assim, são reunidas todas as condições para garantir uma diminuição acentuada dos valores de TG dentro de dois a cinco dias (Reiner *et al.*, 2011).

A AHA e a EAS reforçam a utilização adicional de ácidos gordos poliinsaturados ómega-3 nas hipertrigliceridemias. Os efeitos redutores nos níveis de TG, sustentados pelo ómega-3, são notificados em vários estudos clínicos, mas são necessários mais estudos neste âmbito para suportar algumas evidências. A AHA apoia que em doentes com altas concentrações séricas de TG, a suplementação de ómega-3 deve ser feita numa dose de 2 a 4 g/dia. Por outro lado, as directrizes britânicas falam no ómega-3 como agente adjuvante de uma terapia padrão, à base de estatinas. Para os doentes que já tenham sofrido de enfarte agudo do miocárdio (EAM), as recomendações internacionais de cardiologia, enfatizam a adição de 1 g/dia de ómega-3 como prevenção cardiovascular secundária (Halcox, 2013; Reiner et al., 2011).

A Directiva nº 2002/46/CE fixa as normas relativas ao fabrico e comercialização dos suplementos alimentares, transpondo para a ordem jurídica interna o Decreto-lei nº 136/2003 de 28 de Junho. Sob os termos da lei, não é exigido aos fabricantes a aprovação pela FDA dos seus respectivos suplementos alimentares. A legislação aplicável apenas obriga à notificação do produto. Assim, é responsabilidade do produtor garantir a eficácia e a segurança do produto, bem como da entidade fiscalizadora (ASAE) em actuar sobre a não conformidade do mesmo. Comparativamente aos outros medicamentos, os padrões menos rigorosos para as boas práticas de fabricação dos suplementos alimentares pode levar a uma variabilidade no conteúdo e na pureza do ómega-3. Neste sentido, a FDA aconselha que a ingestão de ácido eicosapentaenóico (EPA) e DHA nos suplementos nutricionais, não deve ser superior a 3 g/dia e não mais do que 2 g/dia (Ballantyne *et al.*, 2013).

5. A Importância dos Ácidos Gordos Poliinsaturados na Saúde Humana

5.1. Os Efeitos Benéficos do Ômega-3 no Sistema Cardiovascular

O ômega-3 é constituído por ácidos gordos essenciais de origem poliinsaturada (Peter *et al.*, 2013). Os ácidos gordos são constituídos por duas extremidades: o grupo carboxílico é considerado o início da cadeia carbonada (extremidade alfa), e o grupo metilo é considerado o fim da mesma (extremidade ômega). A sua nomenclatura é feita através da indicação do símbolo C, seguido do número de átomos de carbono que formam a cadeia e do número de ligações duplas existentes. É a partir do grupo metilo que se inicia a contagem das insaturações e dependendo da localização da primeira insaturação, assim se classificam os ácidos gordos (Lorente-Cebrián *et al.*, 2013). A Figura 1 mostra a estrutura química dos três ácidos gordos ômega-3.

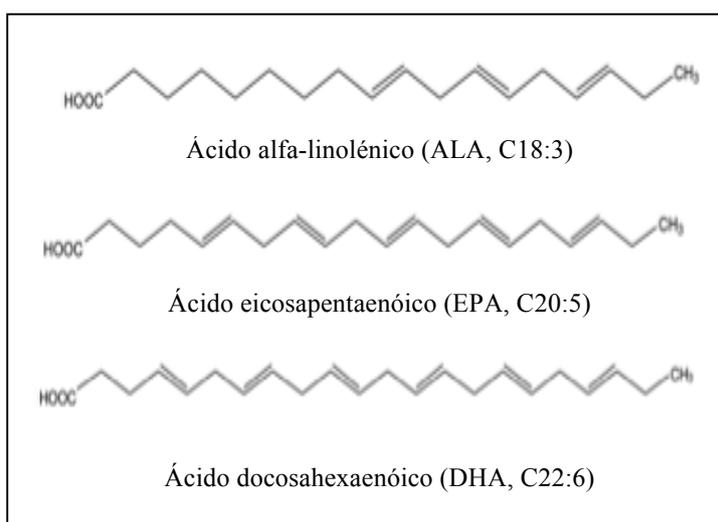


Figura 1 – Estrutura química dos ácidos gordos poliinsaturados ômega-3 (ALA, EPA e DHA)
(Adaptado de Nicholson, Khademi, & Moghadasian, 2013).

O ácido gordo ALA é encontrado no óleo vegetal, enquanto os ácidos gordos EPA e DHA são constituintes estruturais dos peixes gordos ou óleos de peixe e de algas. Apesar dos ácidos gordos ômega-3 não serem naturalmente sintetizados pelos mamíferos, é possível a sua produção endógena, embora limitada, quando a dieta inclui os ácidos gordos ALA. Por sua vez, os ácidos gordos EPA e DHA, são produtos do processo de conversão dos essenciais ALA (Figura 2) e a partir do ômega-3, pode-se obter derivados do ômega-6 e do ômega-9, mas nunca o contrário (Peter *et al.*, 2013).

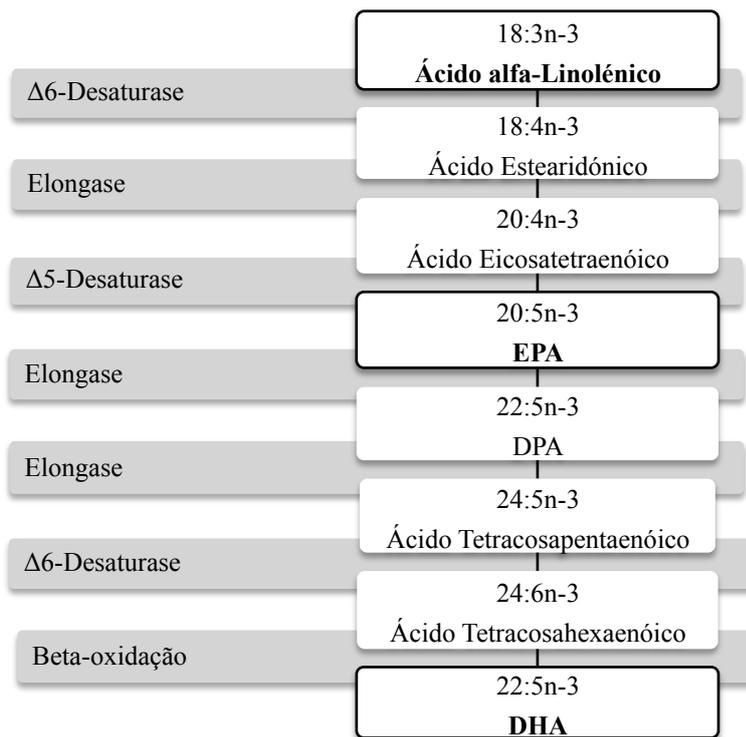


Figura 2 - Biossíntese dos ácidos gordos EPA e DHA, a partir do ácido alfa-linolênico (Adaptado de Calder, 2013; Jeppesen *et al.*, 2013; Minihane, 2013; Nicholson *et al.*, 2013).

Ao longo das últimas cinco décadas, têm sido desenvolvidos inúmeros estudos de revisão sobre os efeitos do ômega-3 na saúde humana. A maioria das investigações científicas abordam o ômega-3 como um agente promissor no alívio da hipertrigliceridemia e atribuem a toma de ômega-3 como sendo uma prática necessária para a prevenção primária e secundária da DCV (Peter *et al.*, 2013; Reiner *et al.*, 2011). Contudo, é verdade que ainda persistem algumas dúvidas do seu uso. A dose apropriada para garantir uma redução eficaz de eventos cardiovasculares, alguns efeitos secundários e os mecanismos de ação associados, são assuntos que suscitam ainda interrogações e incertezas (Reiner *et al.*, 2011; Saravanan *et al.*, 2010).

Estudos *in vitro* e *in vivo* reportam que fontes alimentares de ALA, EPA e DHA, podem estar directamente associadas a eventos que modulam a fisiopatologia cardiovascular (Pantzaris, Loukaides, Ntzani, & Patrikios, 2013). A FDA aprovou a formulação galénica à base de ómega-3 e a sua respectiva prescrição terapêutica como adjuvante na redução do risco cardiovascular (Peter *et al.*, 2013; Reiner *et al.*, 2011).

Segundo as recomendações Europeias, o ómega-3 consegue alcançar uma redução média no padrão dos níveis de TG até 30% e o seu efeito é dependente da dose administrada. Além disso, as vantagens de tomar suplementos ricos em ómega-3 podem atingir os 45%, nomeadamente em doentes com valores basais de TG que excedem os 500 mg/dL (Reiner *et al.*, 2011).

O mecanismo de acção subjacente ao ómega-3 ainda não se encontra totalmente esclarecido (Reiner *et al.*, 2011). No entanto, estudos recentes enfatizam os efeitos benéficos do ómega-3 na redução do risco de morte cardíaca. O ómega-3 ajuda a melhorar a função cardíaca pelos seus efeitos anti-inflamatórios, anti-trombóticos, anti-arrítmicos, anti-aterogénicos e anti-hipertensivos (Tabela 8). Através destes efeitos, o ómega-3 pode actuar no perfil lipídico, na cascata de citocinas pró-inflamatórias, no processo antioxidante, no relaxamento endotelial/ vasodilatação e na redução da expressão de moléculas de adesão e de factores de crescimento derivados da agregação plaquetária (Peter *et al.*, 2013).

Relativamente ao metabolismo lipoproteico, o ómega-3 reduz a síntese e a secreção hepática das VLDL remanescentes, aumentando a eliminação de TG pelas VLDL e pelos quilomicra, através da sobre-regulação de enzimas, tais como a LPL. A actividade desta enzima é estimulada pelos ácidos gordos EPA e DHA e é responsável pela aceleração do metabolismo das VLDL e dos quilomicra. A Apo B100 é degradada pelo ómega-3 e a beta-oxidação hepática tende a ser impedida, provocando uma diminuição do substrato, necessário para a síntese de TG. O aumento de AGPI ómega-3 no fígado, pode também impedir a lipogénese hepática, inibindo a conversão da acetilcoenzima-A em ácidos gordos livres. O ómega-3 actua no comprometimento de etapas decisivas da síntese de TG, através do bloqueio enzimático de moléculas chave como é o caso da

conversão de diacilglicerol (DAG) em diacilglicerol aciltransferase (DGAT) (Peter *et al.*, 2013).

Tabela 8 – Potenciais benefícios dos ácidos gordos ómega-3 no organismo
(Adaptado de Ballantyne *et al.*, 2013).

Efeitos anti-arrítmicos

- Redução de morte súbita
- Prevenção contra fibrilação atrial (FA)
- Protecção contra arritmias ventriculares patológicas
- Melhoria da variabilidade da frequência cardíaca

Efeitos anti-aterogénicos

- Redução dos níveis de TG e VLDL
- Redução da síntese dos quilomicra
- Redução da síntese dos quilomicra e das VLDL remanescentes
- Elevação dos níveis de HDL
- Melhoria do tamanho das partículas lipoproteicas (LDL e HDL)
- Estabilização da placa aterosclerótica

Efeitos anti-trombóticos

- Diminuição da agregação plaquetária
- Melhoria do fluxo sanguíneo

Efeitos protectores anti-inflamatórios e endoteliais

- Redução da adesão endotelial molecular
- Redução da produção dos mediadores pró-inflamatórios (eucosanóides, leucotrienos)
- Vasodilatação

Efeitos anti-hipertensivos

- Redução da pressão arterial sistólica e diastólica

Algumas disfunções crónicas do sistema nervoso autónomo (SNA), provocadas por um desequilíbrio no balanço do tónus simpático e parassimpático, podem aumentar o risco cardiovascular. A ingestão de EPA e DHA pode estar relacionada com o aumento dos níveis de acetilcolina na fenda sináptica, restaurando a função parassimpática e aumentando a variabilidade da frequência cardíaca. Desta forma, ocorre uma diminuição na incidência de arritmias ventriculares malignas e de morte cardíaca súbita. Além disso, o risco de aparecimento de um intervalo QT prolongado é diminuído (Peter *et al.*, 2013).

A FA é a arritmia mais comum em adultos e alguns cientistas têm-se dedicado à avaliação dos efeitos terapêuticos dos óleos de peixe, ricos em ómega-3, em doentes com FA. Estudos sugerem que o seu consumo apresenta efeitos anti-arrítmicos na prevenção da FA, mas nem sempre esta evidência é sustentada com clareza pois existem outros estudos que não conseguem provar o papel profilático do ómega-3 na sintomatologia da FA. Por exemplo, o estudo dirigido por *Macchia, et al.*, não encontrou diferenças significativas entre o grupo placebo e o grupo medicado com 1 g/dia de ómega-3 durante um ano, relativamente à prevenção da recorrência de FA (*Macchia et al.*, 2013; *Mariani et al.*, 2013; *Peter et al.*, 2013).

Estudos recentes têm demonstrado que fontes alimentares ricas em EPA e DHA, podem aumentar a concentração de AGPI nas membranas de células envolvidas no processo inflamatório, além de suprimirem a via do ácido araquidónico (ARA). Os ácidos gordos EPA e DHA são precursores de mediadores químicos, cujos efeitos no organismo são protectores contra a progressão da DCV. Os acontecimentos anti-inflamatórios decorrentes do consumo de ómega-3 incluem a produção de prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX), ambos da série 3, e de leucotrienos (LT), da série 5 (Figura 3) (*Nicholson et al.*, 2013; *Pantzaris et al.*, 2013).

As resolvinas e as protectinas são derivados metabólicos, provenientes dos mediadores da resposta inflamatória, e exercem um excelente papel no controlo de distúrbios inflamatórios, quase sempre implicados na DCV. Estudos em animais demonstram também que o EPA e o DHA têm uma afinidade para o receptor activado por proliferadores de peroxissoma (PPAR) (*Reiner et al.*, 2011), importante numa resposta anti-inflamatória. A activação dos receptores PPAR-alfa produz um aumento nos níveis séricos de c-HDL e diminuição nos TG, enquanto a estimulação dos receptores PPAR-gama produz uma elevação consistente no c-HDL e, finalmente, a activação dos receptores PPAR-delta produz os três efeitos em simultâneo. O ómega-3 activa estes receptores através da sua actividade agonista, induzindo a transcrição de factores responsáveis pela regulação de várias etapas do metabolismo lipídico e lipoproteico. Ao interagir com o PPAR, o ómega-3 vai recrutar alguns cofactores e ajustar a expressão do gene. (*Pantzaris et al.*, 2013)

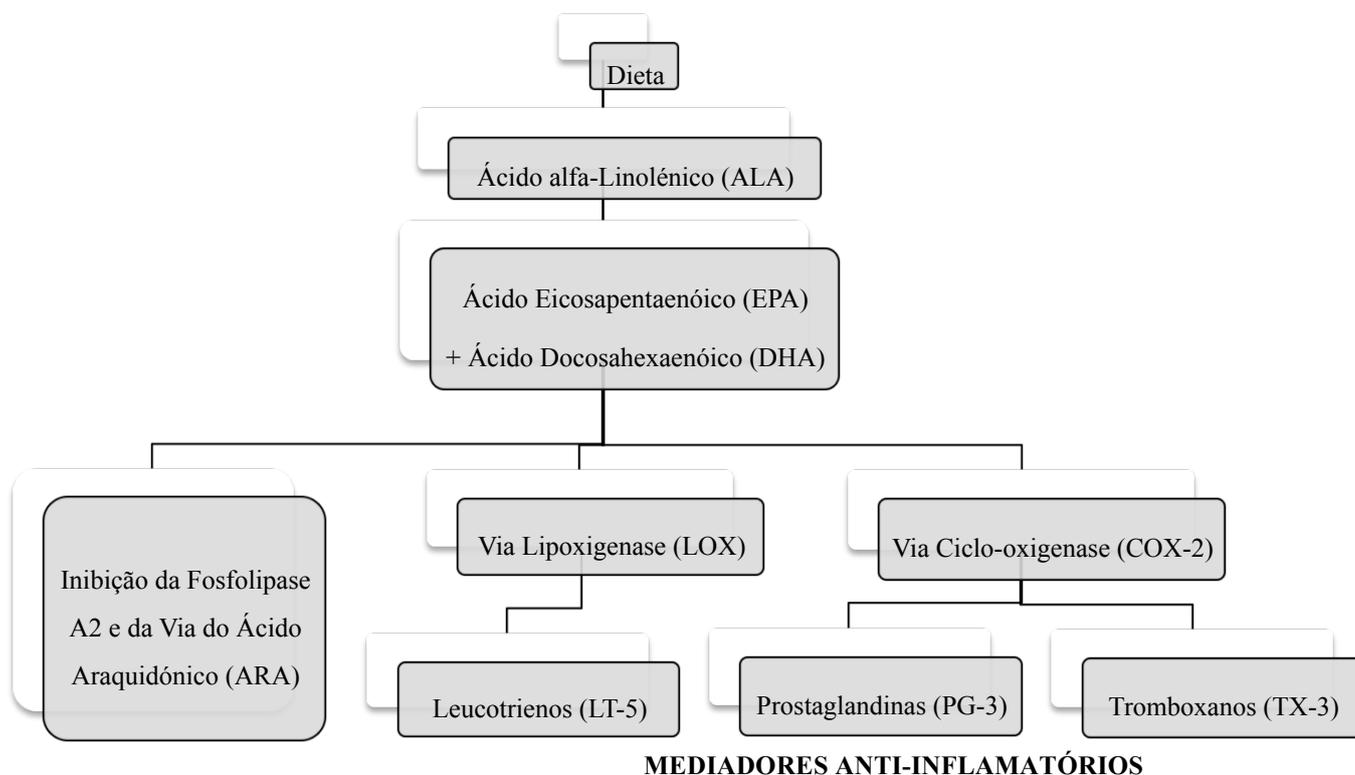


Figura 3 – Vias metabólicas implicadas na produção de mediadores anti-inflamatórios, através dos ácidos gordos EPA e DHA, provenientes da dieta

(Adaptado de Lorente-Cebrián et al., 2013; Nicholson et al., 2013; Pantzaris et al., 2013).

Em geral, a administração de ómega-3 é bem tolerada, segura e desprovida de interacções clinicamente significativas. No entanto, podem surgir alguns efeitos indesejáveis decorrentes da sua acção anti-trombótica, resultando numa maior tendência para o aparecimento de hemorragias. O risco aumentado de sangramento surge com a diminuição da agregação plaquetária e com o aumento do tempo de perdas de sangue. Estes fenómenos podem ser agravados em doentes que recebem tratamento concomitante de ácido acetilsalicílico ou clopidogrel. No entanto, vários estudos clínicos não obtiveram resultados significativos que suportassem essa hipótese, nem mesmo quando o ómega-3 é tomado com outros medicamentos anti-plaquetários (Peter *et al.*, 2013; Reiner *et al.*, 2011).

Adicionalmente, o tratamento com ómega-3 pode influenciar, de forma negativa, os níveis de colesterol LDL devido ao aumento da conversão das VLDL para as LDL. Este

efeito pode ser observado, em particular, em indivíduos com HTG grave ou com insuficiência renal ligeira a moderada. Apesar disso, este aumento dos níveis de colesterol LDL, após o tratamento com ômega-3, não é considerado significativo quando comparado com a redução expressiva dos níveis de TG. Alguns investigadores, sugerem que quanto mais expressivo for o aumento do colesterol LDL, mais forte é a redução dos TG. No entanto, os dados disponíveis indicam que o aumento dos níveis de colesterol LDL não corresponde ao aumento do número de partículas de LDL, mas sim a uma alteração na composição e tamanho das LDL, passando de densas e pequenas, para maiores e menos aterogênicas. O potencial aterogênico das LDL pode ser atenuado pela ingestão de ômega-3 (Pirillo & Catapano, 2013).

Em relação ao impacto benéfico do ômega-3 sobre as partículas HDL, ainda não está totalmente consolidado devido à variabilidade de resultados obtidos nesta matéria. Estudos defendem que o tratamento com ômega-3 tem relatado melhorias nos níveis de colesterol HDL, incluindo um aumento do rácio HDL/Apo AI (o que sugere um enriquecimento de partículas maiores de HDL) e um aumento na proporção HDL2/HDL3 (sendo que as partículas HDL2 são maiores que as HDL3). Além disso, estudos sugerem que o ômega-3 tem a capacidade de modular a composição proteica das HDL, incluindo a Apo AI, Apo E e Apo CIII (Pirillo & Catapano, 2013).

O papel do ômega-3 em indivíduos com diabetes mellitus ainda não está definido. Um conjunto de ensaios clínicos randomizados mostrou os efeitos benéficos do ômega-3 em indivíduos com DM2, através da redução dos níveis de TG em 25%, das VLDL em 36%, com um ligeiro aumento nos níveis de colesterol LDL em 5,7%, e sem alterações sobre o CT. Em geral, os indivíduos com DM2 parecem beneficiar com a suplementação de ômega-3 (Pirillo & Catapano, 2013).

A população em geral também pode beneficiar do “*HS-Omega-3 Index*”, inventado por *Clemens von Schacky*. Este índice pode ser visto como uma nova ferramenta de avaliação do risco cardiovascular e pretende-se que seja usado como biomarcador da DCV. O índice do ômega-3 é definido como "a percentagem total de ácidos gordos EPA e DHA, presente nos eritrócitos". Os ácidos gordos quando são medidos em jejum e no pós-prandial, revelam uma mudança, em horas, quanto à sua composição no plasma, e

uma mudança, em dias, quanto à sua quantidade nas plaquetas. Pensa-se que esta variação possa reflectir a situação alimentar, a curto prazo. Considerando que o conteúdo em ácidos gordos permanece estável, nos eritrócitos, ao longo de uma semana, é esperado que este índice seja usado como biomarcador da relação EPA/DHA no organismo. Quanto mais elevado for o índice, maior será o número de ácidos gordos ómega-3 que foram absorvidos pelos eritrócitos e mais firme será a prevenção de acidentes cardiovasculares. Os estudos realizados propõem valores recomendados variáveis entre 8% e 11%. Todos os valores abaixo de 4% são apontados para um risco elevado, e acima de 8% o risco é considerado baixo para o desenvolvimento de DCV. Actualmente, existem muitos estudos interessados em avaliar a eficiência deste índice, pois este é um conceito pouco conhecido, que carece de mais investigação que sustente a sua relevância no âmbito clínico (Nicholson *et al.*, 2013).

5.2. O Pescado como Principal Fonte Marinha de Ómega-3

Ao longo dos anos, tem-se observado uma escassez nalguns recursos naturais terrestres e esse fenómeno pode ser contornado com a valorização dos recursos marinhos. Os recursos marinhos encontram-se distribuídos em mais de 70% do globo e fornecem uma gama diversificada de produtos naturais com propriedades biológicas únicas (Eom, Kim, & Kim, 2012; Ibañez, Herrero, Mendiola, & Castro-Puyana, 2012).

O número de investigações desenvolvidas com o objectivo de isolar os metabolitos secundários bioactivos, produzidos por organismos marinhos, tem vindo a aumentar progressivamente e representa um novo desafio à comunidade científica (Balboa, Conde, Moure, Falqué, & Domínguez, 2013). A iniciativa “conhecimento do meio marinho 2020”, funciona a nível da União Europeia e pretende reunir dados sobre o meio marinho no âmbito de desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes no tratamento de certas condições clínicas (Comissão Europeia, 2013).

O pescado com altas concentrações de ómega-3 inclui todos os peixes gordos, nomeadamente: sardinha, salmão, atum, cavala e arenque (Tabela 9). Evidências recentes declaram que o consumo moderado de óleos de peixe está directamente correlacionado com a diminuição do risco de eventos cardiovasculares major, tais

como: EAM, doença cardíaca coronária (DCC), FA e, mais recentemente, morte por hipertrigliceridemia familiar (Peter *et al.*, 2013).

Tabela 9 – Principais fontes alimentares de ácidos gordos ómega-3 (g/100 g de alimento)
(Adaptado de Minihane, 2013).

| Fontes | EPA + DHA (g/ 100 g de alimento) |
|---------------------------------------|-------------------------------------|
| Cavala | 1,8 |
| Salmão (selvagem) | 1,8 |
| Sardinha (enlatada) | 1,6 |
| Atum Rabilho | 1,5 |
| Salmão (enlatado) | 1,4 |
| Arrenque | 1,2 |
| Truta | 1,1 |
| Solha | 0,3 |
| Atum (enlatado) | 0,2-0,3 |
| Bacalhau | 0,2 |
| Camarão | 0,1 |
| Carne assada/ porco | 0,02-0,05 |
| Frango | 0,03 |
| Óleo de fígado de bacalhau (cápsulas) | 19 (0,19 g/g cápsula) |

As cápsulas de óleo de peixe oferecem benefícios apreciáveis na saúde cardiovascular. Contudo, têm o inconveniente relacionado com a auto-oxidação lipídica que, por sua vez, está na origem do desenvolvimento do ranço. O ranço caracteriza-se por um cheiro e gosto desagradáveis e é tanto mais provável, quanto mais insaturado for o óleo. Geralmente, esta susceptibilidade à oxidação provoca distúrbios no tracto gastrointestinal e eructação, podendo afectar a adesão terapêutica do doente (Peter *et al.*, 2013).

Para além do ranço, alguns estudos epidemiológicos têm-se preocupado com os efeitos adversos provocados pela quantidade de mercúrio nalguns peixes (mas não em óleos de peixe). O mercúrio é um metal pesado e quando em excesso, é tóxico e leva à contaminação dos peixes provocando episódios de intoxicação a quem os consome. A presença deste metal nos peixes, encontra-se na forma de metilmercúrio e pode interferir com os benefícios saudáveis do ómega-3 (Peter *et al.*, 2013). Por outro lado, a exposição aos bifenilos policlorados (PCBs) e a compostos relacionados presentes no peixe, são outra preocupação das entidades competentes, em termos de saúde pública. Segundo a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (AESA), o risco desta exposição é transversal a outros alimentos como a carne e os lacticínios, e não somente ao peixe. Publicações recentes defendem que os potenciais benefícios do consumo de duas porções de peixe por semana superam os riscos associados (Raatz *et al.*, 2013).

De acordo com a *FAO/WHO Joint Expert Consultation*, existem estudos convincentes que mostram o papel extremamente importante do peixe numa alimentação saudável:

- O consumo mínimo de duas porções de peixe por semana, reduz o risco de morte por DCC (Tacon, & Metian, 2013).
- O peixe ajuda a prevenir doenças cardíacas e evita complicações futuras, incluindo o AVC, eventos coronários não fatais, insuficiência cardíaca coronária (ICC), FA, episódios depressivos, ansiedade e doenças inflamatórias (Tacon, & Metian, 2013).

O novo estudo *Statens Serum Institut* defende que o consumo regular de peixes gordos reduz as hipóteses de ocorrência de ataques cardíacos e derrames, em mulheres em idade fértil, até 90% dos casos (Strøm, Mortensen, Henriksen, & Olsen, 2011).

5.3. Vascepa[®]: O Novo Medicamento no Combate à Hipertrigliceridemia

5.3.1. Considerações Gerais

Nos últimos anos, tem-se popularizado uma grande variedade de medicamentos ricos em ómega-3 devido ao elevado interesse terapêutico deste composto no tratamento complementar da hipertrigliceridemia e na profilaxia da aterosclerose (Weintraub, 2013). O ómega-3 encontra-se disponível no mercado como medicamento prescrito ou

como suplemento alimentar (Tabela 10). Relativamente ao ómega-3 de prescrição, existem duas formulações: uma contém ésteres etílicos dos ácidos gordos EPA e DHA (Lovaza[®]) e a outra contém um éster etílico do EPA (Vascepa[®]) (Ballantyne *et al.*, 2013). O facto de Vascepa[®] não conter DHA, significa que este medicamento não está associado a elevações significativas nos níveis de colesterol LDL, conforme referido adiante. Este é um elemento que o distingue, pela positiva, de todos os outros produtos disponíveis com ómega-3 (Taylor *et al.*, 2013).

Tabela 10 – Agentes comercializados com ácidos gordos ómega-3

(Adaptado de Weintraub, 2013).

| | Produto | Nome do Medicamento | Principais Substância(s) Activa(s) | Dose |
|---------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Agentes aprovados para prescrição | Ésteres etílicos do ácido ómega-3 | Lovaza [®] | EPA e DHA | Cada cápsula de 1 g contém 900 mg de ésteres etílicos de ácidos gordos ómega-3: 465 mg de éster etílico de EPA e 375 mg de éster etílico de DHA. Dose: 4 g/dia (2 cápsulas, duas vezes por dia) |
| | Éster etílico do EPA | Vascepa [®] | IPE* | Cada cápsula contém 1 g de IPE. Dose: 4g/dia (2 cápsulas, duas vezes por dia) |
| Agentes usados como suplementos alimentares | Ácidos gordos livres | Epanova [®] | EPA e DHA | Cada cápsula de 1g contém 75% de EPA e DHA. Doses: 2 a 4 g/dia |
| | Suplementos de óleo de peixe | Vários | EPA e DHA | Quantidades variáveis de EPA e DHA (25 a 75%). Cerca de 216 mg de EPA e 200 mg de DHA. Várias formas farmacêuticas disponíveis |
| | Suplementos de óleo de krill* | NKO [®] , CaPre [®] , Superba [™] | EPA e DHA | 30% de EPA com DHA e 40% de fosfolípidos (sobretudo fosfatidilcolina), astaxantina, vitamina A e E, e outros ácidos gordos. Doses: 1 a 3 g/dia |
| | Suplementos de óleo de algas | Vários | DHA | Quantidade variável de DHA; EPA também pode estar presente. Dose média: 1,68 g/dia |
| | Suplementos de óleo de plantas | Vários | ALA | Quantidade variável de ALA, proveniente da linhaça e de outras fontes vegetais |

*Krill: pequenos crustáceos, semelhantes ao camarão; IPE: éster etílico do ácido eicosapentaenóico.

A *Amarin Pharma Corporation* é uma companhia biofarmacêutica, com sede em *New Jersey*, EUA, e tem mostrado ser uma empresa aplicada no desenvolvimento e comercialização de novos medicamentos para o tratamento de doenças cardiovasculares, nomeadamente dislipidemias. Esta empresa financiou todo o processo de investigação e produção de um ácido gordo ómega-3 chamado inicialmente *AMR101*, através de um ensaio clínico de fase III – o estudo *ANCHOR*. Nesta altura, a *Louisville Metabolic and Atherosclerosis Research Center*, em *Louisville*, EUA, também quis prestar o seu contributo com o desenvolvimento do estudo *MARINE*. Ambos os estudos receberam a avaliação especial do protocolo da FDA. (Amarin, 2013; Ballantyne *et al.*, 2013; Bays, Ballantyne, Braeckman, Stirtan, & Soni, 2013; Braeckman, Manku, Bays, Stirtan, & Soni, 2013)

Vascepa[®] foi o nome do medicamento adoptado pelos EUA e a 26 de Julho de 2012 recebeu a aprovação pela FDA. A terapêutica com Vascepa[®] está indicada como adjuvante à dieta, quando a resposta a uma alimentação restritiva e apropriada, bem como outras medidas não farmacológicas, são insuficientes na redução eficaz dos níveis de TG em adultos com hipertrigliceridemia severa (quando os níveis ultrapassam os 500 mg/dL). Nos ensaios clínicos, este medicamento tem provado ser um agente muito eficiente na regulação do metabolismo lipídico e é utilizado preferencialmente como normalizador dos TG no organismo. (Bays *et al.*, 2012)

5.3.2. Propriedades Químicas

Vascepa[®] é um éster etílico, altamente purificado, do ácido gordo eicosapentaenóico, de origem marinha, obtido a partir dos óleos de peixe. (Bays, 2012) A fórmula empírica do Vascepa[®] é $C_{22}H_{34}O_2$ e o seu peso molecular é de 330,51 g/mol. Segundo a nomenclatura IUPAC, o nome químico deste composto é all-cis-5,8,11,14,17-eicosapentaenoato de etilo e a sua estrutura química encontra-se representada na Figura 4. (Ballantyne *et al.*, 2013)

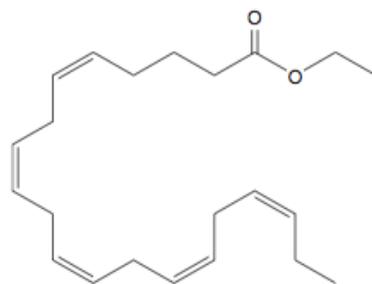


Figura 4 – Estrutura química do éster etílico do ácido eicosapentaenóico (IPE)

(Ballantyne *et al.*, 2013).

5.3.3. Mecanismo de Acção

Não foi identificado um único mecanismo de acção que explica os efeitos de Vascepa[®] sobre os TG. Estudos sugerem que os mecanismos englobam a redução da síntese ou secreção hepática das VLDL e o aumento da clearance dos TG através das partículas VLDL circulantes. Estes efeitos são derivados da supressão da lipogénese no fígado, aumentando a degradação dos ácidos gordos através da beta-oxidação na mitocôndria, ou o aumento da degradação da Apo B. O aumento da actividade hidrolítica da lipoproteína lipase (LPL) no plasma, pode levar Vascepa[®] a ajudar na eliminação das lipoproteínas ricas em TG. (Ballantyne *et al.*, 2013; Ewang-Emukowhate *et al.*, 2013)

5.3.4. Precauções

Antes de iniciar a medicação com Vascepa[®], é importante corrigir alguns maus hábitos alimentares e cumprir um regime nutricional de forma saudável e equilibrada. Além disso, a prática regular de actividade física também deve ser tida em consideração. Estas medidas não farmacológicas não deverão ser menosprezadas nem descontinuadas ao longo do tratamento com Vascepa[®] para garantir o sucesso terapêutico sobre os níveis elevados de TG. (DayledMed, 2013)

A FDA alerta para algumas limitações do uso de Vascepa[®]. São elas:

- Os efeitos do medicamento no risco de pancreatite em doentes com hipertrigliceridemia grave, ainda não foram determinados. (DayledMed, 2013)

- Desconhece-se a probabilidade de Vascepa[®] diminuir o risco de mortalidade e morbidade por ataque cardíaco ou AVC, em doentes com hipertrigliceridemia severa. (DayledMed, 2013)
- Não está testada a eficácia e segurança de Vascepa[®] em grávidas, lactentes, crianças, insuficientes renais e hepáticos. (DayledMed, 2013)

5.3.5. Posologia

Cada frasco de Vascepa[®] possui 120 cápsulas de gelatina mole e cada cápsula contém 1000 mg de IPE. Os excipientes da formulação são: tocoferol, gelatina, glicerina, sorbitol, maltitol e água purificada. A posologia diária recomendada em adultos é de 4000 mg, o que corresponde à toma de duas cápsulas duas vezes por dia, administradas por via oral. A toma deve ser feita durante ou logo após as principais refeições (geralmente almoço e jantar). O rótulo do frasco que acondiciona as cápsulas pode ser visualizado na Figura 5. (DayledMed, 2013)

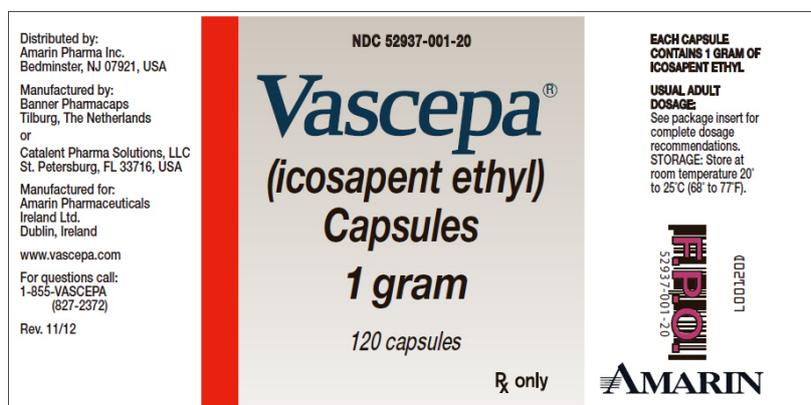


Figura 5 – Rótulo e imagem de marca de Vascepa[®]
(DailyMed, 2013)

5.3.6. Contra-indicações

Vascepa[®] é contra-indicado em doentes com reacções de hipersensibilidade ao éster etílico do ácido eicosapentaenóico ou a qualquer um dos excipientes da formulação, e deve ser utilizado com precaução especial em casos de alergia, associada à ingestão de peixe e/ou marisco. De forma a evitar estas complicações, o perfil lipídico dos níveis de

TG, CT, c-HDL e c-LDL deve ser monitorizado periodicamente. Também devem ser realizados testes da função hepática através da determinação do nível das enzimas transaminases, sobretudo em caso de insuficiência hepática. Além disso, é aconselhado fazer um controlo rigoroso das causas secundárias que estão na génese da hipertrigliceridemia como a diabetes mellitus, alcoolémia, síndrome metabólica, obesidade e hipotireoidismo. Estas condições clínicas podem afectar a acção terapêutica do Vascepa[®] na estabilização dos parâmetros lipídicos. (DayledMed, 2013)

5.3.7. Farmacocinética e Metabolismo

Após a administração oral, o IPE sofre uma reacção de desesterificação durante o processo de absorção para formar o metabolito activo – EPA – no intestino delgado. Uma vez absorvido, este metabolito entra na circulação sistémica através do sistema linfático e atinge concentrações plasmáticas máximas ao fim de cinco horas após a administração. O volume médio de distribuição do EPA, no estado estacionário, é de 88 L/kg. A maior parte do EPA circulante no plasma, está incorporada nos TG, fosfolípidos e colesterol esterificado, e uma quantidade ínfima (menos de 1%) está presente no colesterol não esterificado. A metabolização do EPA é realizada no fígado, principalmente através da beta-oxidação que permite a decomposição da longa cadeia carbonada do EPA em acetil-coenzima A. O metabolismo mediado pelo citocromo P450 é uma via metabólica secundária do EPA. O tempo de semi-vida é de cerca de 89 horas e não ocorre excreção renal (Ballantyne *et al.*, 2013).

5.3.8. Eficácia Clínica – Estudos *ANCHOR* e *MARINE*

O estudo *ANCHOR* foi um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, duplo-cego, randomizado e placebo-controlado, realizado em 97 locais nos EUA, durante doze semanas. O principal objectivo deste estudo foi avaliar a eficácia e a segurança de Vascepa[®], em adultos tratados com estatinas e com alto risco cardiovascular. Os indivíduos do estudo apresentavam hipertrigliceridemia (≥ 200 e < 500 mg/dL) e níveis controlados de colesterol LDL (≥ 40 e < 100 mg/dL) (Ballantyne *et al.*, 2012).

O desenho do estudo é explicado na Figura 6. Ao longo de 4 a 6 semanas procedeu-se ao recrutamento e selecção dos participantes. Durante este período, os indivíduos foram submetidos a uma dieta padronizada com o intuito de estabilizar algumas alterações lipídicas. Na primeira visita de triagem (V1), os indivíduos que não eram medicados com estatinas, passaram a iniciar a terapia com estes fármacos para obter valores de colesterol LDL inferiores a 100 mg/dL. Além disso, todos os indivíduos receberam aconselhamento nutricional baseado nas directrizes do NCEP-ATPIII. Posteriormente, o estudo entrou num período de qualificação (V2 e V3), de 2 a 3 semanas, definido pela triagem de indivíduos com níveis de TG em jejum ≥ 200 e < 500 mg/dL, e com níveis de c-LDL em jejum ≥ 40 e < 100 mg/dL. (Ballantyne, 2012)

No total, foram seleccionados 702 doentes elegíveis que foram aleatorizados em três grupos de tratamento:

- 4 g/dia de Vascepa[®] (duas cápsulas de 1 g de Vascepa[®], duas vezes por dia);
- 2 g/dia de Vascepa[®] (uma cápsula de 1 g de Vascepa[®], mais uma cápsula placebo, duas vezes por dia);
- placebo (duas cápsulas placebo, duas vezes por dia). (Ballantyne, 2012)

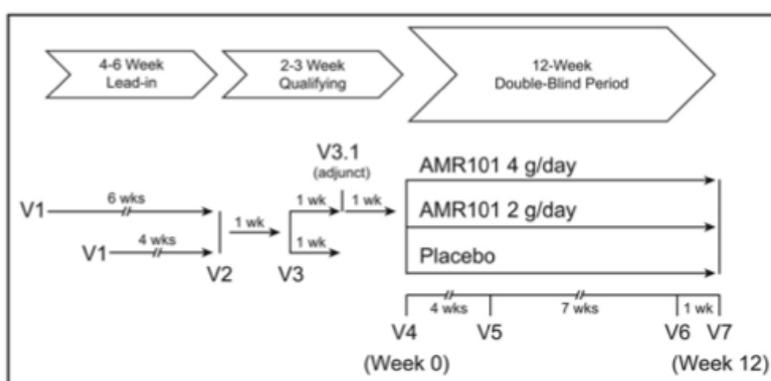


Figura 6 – Desenho do estudo ANCHOR
(Ballantyne *et al.*, 2012).

As principais características da população-alvo estão listadas na Tabela 11. Os participantes diabéticos mantiveram uma diabetes bem controlada durante o estudo, com níveis de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) abaixo de 7% e valores médios de glicemia de jejum inferiores a 136 mg/dL, para todos os grupos. O nível médio de c-LDL estabelecido foi de 83,0 mg/dL e 21% dos indivíduos tinham níveis de c-LDL

basais abaixo de 70 mg/dL. O nível médio de TG, no início do estudo, foi de 259,0 mg/dL. (Ballantyne, 2012)

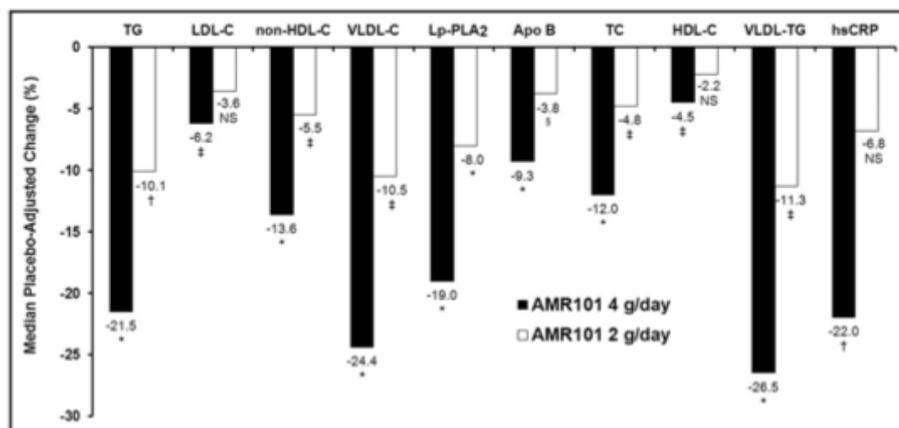
Tabela 11 – Características da população-alvo
(Adaptado de Ballantyne *et al.*, 2012).

| Características | 4 g/dia Vascepa[®] (n = 233) | 2 g/dia Vascepa[®] (n = 236) | Placebo (n = 233) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------|
| Sexo masculino | 142 (61%) | 144 (61%) | 145 (62%) |
| Caucasianos | 226 (97%) | 226 (96%) | 224 (96%) |
| Idade (anos) | 61,1 ± 10,03 | 61,8 ± 9,42 | 61,2 ± 10,05 |
| Idade ≥ 65 anos | 91 (39%) | 95 (40%) | 87 (37%) |
| Peso (kg) | 94,5 ± 18,30 | 95,5 ± 18,29 | 97,0 ± 19,14 |
| IMC (kg/m ²) | 32,7 ± 4,99 | 32,9 ± 4,98 | 33,0 ± 5,04 |
| Indivíduos com diabetes mellitus | 171 (73%) | 172 (73%) | 171 (73%) |
| Glucose de jejum (mg/dL) | 133,0 ± 37,1 (n = 225) | 135,4 ± 43,2 (n = 234) | 130,1 ± 35,8 (n = 227) |
| Hemoglobina A1c (%) | 6,6 ± 0,9 | 6,7 ± 1,1 | 6,5 ± 0,9 |
| Estatinas | | | |
| Atorvastatina | 44 (19%) | 43 (18%) | 45 (19%) |
| Sinvastatina | 134 (58%) | 136 (58%) | 133 (57%) |
| Rosuvastatina | 55 (24%) | 57 (24%) | 55 (24%) |
| Nível de eficácia dos regimes terapêuticos com estatinas | | | |
| Baixo (sinvastatina 5-10 mg) | 16 (7%) | 17 (7%) | 15 (6%) |
| Médio (rosuvastatina 5-10 mg ou atorvastatina 10-20 mg ou sinvastatina 20-40 mg ou sinvastatina 10-20 mg + ezetimibe 5-10 mg) | 148 (64%) | 148 (63%) | 144 (62%) |
| Alto (rosuvastatina 20-40 mg ou atorvastatina 40-80 mg ou sinvastatina 80 mg ou sinvastatina 40-80 mg + ezetimibe 5-10mg) | 69 (30%) | 71 (30%) | 74 (32%) |

Fizeram parte dos critérios de inclusão, as seguintes condições: idade superior a 18 anos, alto risco cardiovascular associado, manutenção de uma dieta saudável e exercício físico ao longo do estudo, cumprimento rigoroso do regime terapêutico prescrito à base

de estatinas (atorvastatina, rosuvastatina, ou sinvastatina com ou sem ezetimibe), com recurso a doses susceptíveis para atingir valores desejáveis de c-LDL em doentes de alto risco (≥ 40 e < 100 mg/dL). Os critérios de exclusão englobaram: IMC superior a 45 kg/m², aumento do peso superior a 3 kg, presença de proteinúria, tratamento prolongado com anti-hipertensores e anti-diabéticos, doença maligna e consumo de medicamentos para emagrecer. (Ballantyne *et al.*, 2012)

Ao fim das doze semanas, os resultados obtidos permitiram concluir que os níveis de TG foram, em média, reduzidos em 21,5% e 10,1% com 4 g/dia e 2 g/dia de Vascepa[®], respectivamente. Foram igualmente observadas reduções favoráveis, com 4 g/dia de Vascepa[®], nos demais parâmetros do perfil lipídico, incluindo: c-VLDL (24,4%), Apo B (9,3%) e CT (12,0%), em comparação com o grupo placebo (Figura 7). Embora os níveis de c-LDL tivessem sido ajustados e otimizados no início do estudo com a toma de estatinas, verificou-se que os indivíduos mantiveram esses níveis, até ao final do estudo, quando medicados com 2 g/dia de Vascepa[®]. No entanto, os valores de c-LDL foram diminuídos em 6,2% com 4 g/dia de Vascepa[®] (Figura 7). Os indivíduos tratados com regimes terapêuticos mais eficazes (doses mais potentes de estatinas), sofreram reduções mais intensivas nos níveis de TG com 4 g/dia de Vascepa[®], do que os tratados com regimes menos eficazes. (Ballantyne *et al.*, 2012; Weintraub *et al.*, 2013)



* p<0,0001; † p<0,001; ‡ p<0,01; § p<0,05.

* As barras a negro representam o efeito de 4 g/dia de Vascepa® nos níveis de TG (triglicéridos), LDL-C (colesterol LDL), VLDL-C (VLDL ricas em colesterol), Lp-PLA2 (lipoproteína fosfolipase A2), Apo B (apolipoproteína B), TC (colesterol total), HDL-C (colesterol HDL), VLDL-TG (VLDL ricas em triglicéridos), hs-CRP (proteína C reactiva de alta sensibilidade).

* As barras a branco, diferenciam-se das anteriores, pelo grupo de tratamento que representam (2 g/dia de Vascepa®).

Figura 7 – Resultados obtidos nos vários parâmetros lipídicos estudados, nos dois grupos de tratamento com Vascepa® (Ballantyne *et al.*, 2012).

Para ambos os grupos de tratamento com Vascepa®, o efeito anti-hipertrigliceridemiante máximo levou apenas 4 semanas a ser atingido. O grupo que fazia 4 g/dia de Vascepa® obteve uma redução mais significativa nos níveis de TG com a atorvastatina, sinvastatina e rosuvastatina; enquanto o grupo que fazia 2 g/dia de Vascepa® revelou essa maior redução apenas com a sinvastatina. Concluiu-se também que a elevação dos níveis basais de TG, é proporcional a uma maior redução dos mesmos. Com base neste estudo, a dose mais elevada de Vascepa® (4 g/dia) foi a que provou ter efeitos superiores em termos de eficácia terapêutica. (Ballantyne *et al.*, 2012)

Os decréscimos observados nos níveis de TG foram estatisticamente significativos nos dois grupos de tratamento com Vascepa® em relação ao grupo placebo, e similares nos indivíduos com e sem diabetes. (Ballantyne *et al.*, 2012) Entre os indivíduos randomizados no estudo *ANCHOR*, a maioria (73%) tinham DM2 e apenas um indivíduo sofria de diabetes mellitus tipo I, os restantes 188 não tinham diabetes. Numa sub-análise do estudo *ANCHOR*, o tratamento com 4 g/dia de Vascepa® proporcionou,

numericamente, maiores reduções em indivíduos com diabetes do que sem diabetes. (Brinton *et al.*, 2013) Os diabéticos conseguiram uma redução nos níveis de TG de 32,2% e 9,8%; enquanto os não diabéticos obtiveram reduções de 16,8% e 10,8% com 4 g/dia e 2 g/dia de Vascepa[®], respectivamente. (Taylor *et al.*, 2013a) O valor da glicemia de jejum não sofreu interferências após o tratamento com Vascepa[®], em comparação ao placebo. No entanto, pensa-se que a concentração elevada de PCR esteja relacionada com a hemoglobina A1c. Neste estudo, os níveis da PCR de alta sensibilidade foram mais elevados em doentes com diabetes menos controlada (HbA1c superior a 7%), do que naqueles em que a diabetes estava controlada (HbA1c inferior a 7%). Isto pode ser indicativo da presença de um processo inflamatório mais extenso em diabéticos menos controlados. (Brinton *et al.*, 2013)

Uma das possíveis explicações para o risco cardiovascular permanecer alto em doentes com aumentos persistentes nos níveis de TG, poderá ser derivado do agravamento do processo inflamatório decorrente (apesar da terapia com estatinas). Por isso, alguns marcadores inflamatórios associados à DCV e aterosclerose, em doentes hipertrigliceridémicos, foram também objecto de estudo. Em adição aos efeitos já relatados por Vascepa[®], foi observado que a dose mais elevada deste medicamento demonstrou ser eficaz na sub-expressão de moléculas envolvidas na inflamação, nomeadamente lipoproteína associada à fosfolipase A2 e PCR de alta sensibilidade, com uma respectiva redução de 19% e 22%. Quando os doentes hipertrigliceridémicos combinam a toma de estatinas com suplementos ricos em EPA e DHA, os níveis de TG, a Apo B e a lipoproteína associada à fosfolipase A2 são diminuídos. Mas Vascepa[®], não só teve efeito sobre esses parâmetros, como também mostrou ser eficaz nos níveis de colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (c-LDL) e de PCR de alta sensibilidade. (Ballantyne *et al.*, 2012; Bays *et al.*, 2013)

A maioria dos eventos adversos relatados no estudo *ANCHOR* ocorreram em mais de 3% dos doentes e foram: diarreia, náuseas, rinofaringite e artralgia. Destes, os efeitos adversos mais comuns ao longo do ensaio foram os distúrbios gastrointestinais, com uma incidência maior no grupo placebo. Por outro lado, a reacção adversa mais frequente nos dois grupos tratados com Vascepa[®], relativamente ao grupo placebo, foi apenas a artralgia. Os efeitos adversos acima mencionados, encontram-se quantificados

na Tabela 12. Os efeitos secundários foram classificados em relação à sua gravidade e concluiu-se que todos os efeitos surgidos foram leves a moderados, sem relevância em termos de perigosidade, e foram semelhantes entre os grupos de tratamento e o placebo. Cerca de vinte e cinco participantes (3,6%) descontinuaram o tratamento durante o seguimento do estudo e abandonaram-no por causa de um evento adverso decorrente do tratamento. No total, foram observados dezoito eventos adversos graves durante o estudo, incluindo uma morte por EAM. Contudo, os investigadores consideraram que nenhum evento adverso grave teve origem directa na toma de Vascepa[®]. (Ballantyne *et al.*, 2012)

Tabela 12 – Efeitos adversos que se manifestaram após a toma da primeira dose de fármaco, ou antes da primeira dose, com agravamento durante o período de tratamento
(Adaptado de Ballantyne *et al.*, 2012)

| Efeitos Adversos | 4 g/dia de Vascepa [®] (233 indivíduos) | 2 g/dia de Vascepa [®] (236 indivíduos) | Placebo (233 indivíduos) | Total (702 indivíduos) |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Distúrbios gastrointestinais | | | | |
| Todos | 27 (11,6%) | 27 (11,4%) | 40 (17,2%) | 94 (13,4%) |
| Diarreia | 8 (3,4%) | 9 (3,8%) | 10 (4,3%) | 27 (3,8%) |
| Náuseas | 5 (2,1%) | 5 (2,1%) | 7 (3,0%) | 17 (2,4%) |
| Infecções e infestações | | | | |
| Todos | 31 (13,3%) | 30 (12,7%) | 38 (16,3%) | 99 (14,1%) |
| Rinofaringite | 1 (0,4%) | 6 (2,5%) | 7 (3,0%) | 14 (2,0%) |
| Distúrbios do tecido músculo-esquelético e do tecido conjuntivo | | | | |
| Todos | 18 (7,7%) | 18 (7,6%) | 10 (4,3%) | 46 (6,6%) |
| Artralgia | 4 (1,7%) | 8 (3,4%) | 1 (0,4%) | 13 (1,9%) |

Segundo declarações do fabricante, Vascepa[®] é geralmente bem tolerado nas duas doses administradas e não suscitou quaisquer preocupações específicas de segurança nos doentes. Notou-se também que este fármaco não afecta o funcionamento hepático e renal. Algumas preparações ricas em EPA e DHA são, por vezes, relacionadas a um aumento da glicémia, mas é importante referir que Vascepa[®] não reportou nenhum efeito significativo sobre o metabolismo da glicose. Este detalhe é especialmente

valorizado nos diabéticos que constituem uma grande população de doentes com dislipidemia mista. (Ballantyne *et al.*, 2012)

O estudo *ANCHOR* sucedeu ao estudo *MARINE* e, por isso, várias conclusões de *ANCHOR* foram apoiadas por *MARINE*. O estudo *MARINE* pretendeu testar os efeitos do Vascepa[®] sobre a concentração e o tamanho das partículas lipoproteicas, em adultos com hipertrigliceridemia severa (≥ 500 e ≤ 2000 mg/dL), com ou sem terapia com estatinas. Em *MARINE*, o tratamento com 4 g/dia de Vascepa[®], em comparação ao placebo, mostrou uma redução eficaz dos níveis de TG de 33,1%, sem aumentos significativos no c-LDL, e a concentração e o tamanho das lipoproteínas HDL, VLDL e LDL foram, em média, diminuídos de forma consistente. A análise de subgrupos revelou que os doentes com hipertrigliceridemia acima de 750 mg/dL, obtiveram maiores reduções nos níveis de TG (em 45,4% e 32,9% para 4 g/dia de Vascepa[®] e 2 g/dia de Vascepa[®], respectivamente). Neste estudo, Vascepa[®] também reduziu significativamente o c-VLDL (em 28,6% e 15,3%), e o CT (em 16,3% e 6,8%). (Bays *et al.*, 2012; Pirillo *et al.*, 2013)

Tabela 13 – Quadro resumo dos resultados obtidos nos respectivos ensaios clínicos *MARINE* e *ANCHOR*
(Adaptado de Ballantyne *et al.*, 2013)

| | Estudo <i>MARINE</i> | | Estudo <i>ANCHOR</i> | |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Número de participantes | 229 | | 702 | |
| Critério(s) de inclusão | TG \geq 500 e \leq 2000 mg/dL, com ou sem estatinas | | TG \geq 200 e $<$ 500 mg/dL; c-LDL \geq 40 e \leq 115 mg/dL, otimizado com estatinas | |
| Tratamento | 4 g/dia de IPE ou 2 g/dia de IPE ou placebo | | 4 g/dia de IPE ou 2 g/dia de IPE ou placebo | |
| Duração | 12 Semanas | | 12 Semanas | |
| Resultados | Comparação entre os grupos de tratamento ajustados ao placebo quanto à alteração dos valores médios basais lipídicos | | Comparação entre os grupos de tratamento ajustados ao placebo quanto à alteração dos valores médios basais lipídicos | |
| | 4 g/dia (77 indivíduos) | 2 g/dia (76 indivíduos) | 4 g/dia (233 indivíduos) | 2 g/dia (236 indivíduos) |
| CT | -16,3%* | -6,8% | -12,0% | -4,8% |
| TG | -33,1% | -19,7% | -21,5% | -10,1% |
| c-LDL | -2,3% | +5,2% | -6,2% | -3,6% |
| c-HDL | -3,6% | +1,5% | -4,5% | -2,2% |
| Apo B | -8,5% | -2,6% | -9,3% | -3,8% |

Além disso, *MARINE* pretendeu quantificar as proporções molares (em percentagem molar) de EPA e DHA no plasma e nos eritrócitos. Esta avaliação foi útil devido à menor variabilidade biológica de EPA e DHA nos eritrócitos, em relação ao plasma onde os níveis destes ácidos gordos oscilam mais. Esta variabilidade é cerca de dez vezes superior no plasma do que nos eritrócitos. As concentrações de ácidos gordos no plasma são consideradas limitadas porque ao serem mais variáveis do que nos eritrócitos, são também mais susceptíveis às mudanças da dieta, conforme seja mais ou menos rica em ómega-3. (Braekman *et al.*, 2013)

No início do estudo *MARINE*, as concentrações plasmáticas de EPA foram de 0,5% para ambas as doses de Vascepa[®] e, ao fim de doze semanas, as concentrações foram aumentadas para 3,4% e 1,9% com 4 g/dia de Vascepa[®] e 2 g/dia de Vascepa[®], respectivamente. Nos eritrócitos, as concentrações de EPA eram de 0,7% para ambas as doses de Vascepa[®] e, no fim do estudo, as concentrações melhoraram para 3,5% e 2,2%

com 4 g/dia de Vascepa[®] e 2 g/dia de Vascepa[®], respectivamente. A relação entre o tipo de dose de Vascepa[®] utilizada e as concentrações de EPA obtidas no plasma e nos eritrócitos, revelou que doses crescentes de Vascepa[®] resultam no aumento proporcional da concentração de EPA no plasma e nos eritrócitos, acompanhado de reduções mais acentuadas nos níveis plasmáticos de TG. (Braekman *et al.*, 2013)

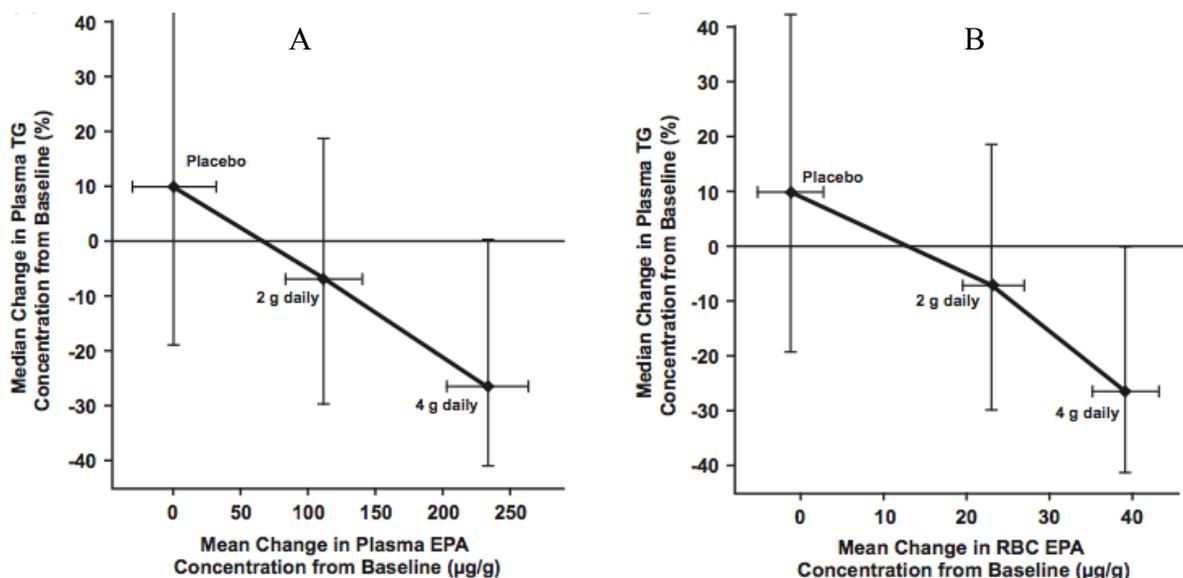


Figura 8 – Relação entre o abaixamento dos níveis de TG no plasma, e as concentrações de EPA no plasma (A) e as concentrações de EPA nos eritrócitos (B). (Braekman *et al.*, 2013)

Em relação à concentração média de DHA no plasma e nos eritrócitos, nenhuma dose utilizada de Vascepa[®] provocou efeitos significativos. Embora seja documentado a interconversão de EPA em DHA no organismo, a administração de Vascepa[®], neste estudo, aumentou os níveis de EPA sem aumentar os níveis de DHA. Este fenómeno pode ser explicado pela fraca conversão enzimática existente entre EPA e DHA. A falta de alteração nos níveis plasmáticos de DHA pode indicar que todos os efeitos anti-dislipidemiante provocados por Vascepa[®] no plasma e nos eritrócitos, são devidos ao EPA, e não influenciados por DHA. Esta capacidade de um produto com EPA purificado (como é o caso do Vascepa[®]) para reduzir o c-LDL, em contraste com o DHA puro ou combinações de DHA/EPA, que tendem a aumentar os níveis de c-LDL, é suportado por duas meta-análises recentes, as quais descobriram que enquanto o DHA elevava os níveis de c-LDL, o EPA não. (Braekman *et al.*, 2013; Brinton *et al.*, 2013; Wei *et al.*, 2011)

Vários outros estudos comparativos encarregaram-se de evidenciar os efeitos distintos produzidos por EPA e DHA sobre os níveis de c-LDL. Uma revisão sistemática de 22 ensaios clínicos randomizados, verificou que o aumento dos níveis de c-LDL foi observado em 71% nos estudos que usaram DHA em monoterapia, ao contrário dos que usaram EPA em monoterapia. O ácido gordo DHA aumentou, em média, os níveis de c-LDL em 2,6%, enquanto EPA diminuiu os níveis de c-LDL em 0,7%. Da mesma forma, numa meta-análise de 21 estudos controlados e randomizados, com doentes cujos valores basais eram: 72-296 mg/dL de TG, 77-182 mg/dL de c-LDL e 31-65 mg/dL de c-HDL; comprovou-se diferenças significativas entre EPA e DHA, quando usados em monoterapia. Os resultados indicaram, em comparação com o placebo, que EPA não provocou uma redução significativa dos níveis de c-LDL, mas DHA elevou os níveis em 7,23 mg/dL. Pode-se concluir que os produtos que contêm EPA e DHA na sua formulação, podem estimular a elevação dos níveis de c-LDL proveniente do DHA. No entanto, não é possível afirmar que EPA e DHA desempenham efeitos opostos nas concentrações de c-LDL em doentes dislipidémicos, porque a maioria dos estudos de revisão acima citados, avaliaram os efeitos destes ómega-3 em apenas indivíduos normolipidémicos. (Ballantyne *et al.*, 2013)

O estudo *JELIS* preocupou-se em analisar o impacto do rácio EPA/ARA na inflamação e verificou que um rácio EPA/ARA baixo, está associado a um maior risco de doença aterosclerótica. Na presente análise, IPE mostrou ter um efeito benéfico na redução significativa do rácio ARA/EPA, no plasma e nos eritrócitos, com o aumento da proporção de EPA no organismo. O tratamento com 4 g/dia de Vascepa[®], comparado com o placebo, resultou numa diminuição da concentração de ARA (em 27% no plasma e 16% nos eritrócitos), e num aumento expressivo da concentração de EPA (em 792% no plasma e 490% nos eritrócitos). (Braekman *et al.*, 2013)

Uma limitação apontada aos estudos *ANCHOR* e *MARINE* foi o facto de a avaliação da eficácia nas duas doses utilizadas de Vascepa[®] não ter sido comparada com os tratamentos farmacológicos actualmente disponíveis. É necessária mais investigação para colmatar algumas lacunas destes estudos em relação também à influência de Vascepa[®] na diminuição do risco cardiovascular, já que as evidências demonstradas ainda não são suficientemente claras. (Ballantyne *et al.*, 2012)

Em 2013, está a decorrer um ensaio clínico, chamado *REDUZIR-IT*, com o objectivo de avaliar a eficácia de Vascepa[®] na redução da incidência de eventos cardiovasculares a longo prazo. Este estudo vai incluir cerca de 8000 participantes com risco cardiovascular elevado, com dislipidemia mista e a cumprir um tratamento combinado com estatinas. (Ballantyne *et al.*, 2012; Bays *et al.*, 2012; Bays *et al.*, 2013)

6. Novas Abordagens Terapêuticas e Perspectivas Futuras – Uma Visão Geral

Apesar da terapêutica farmacológica clássica das dislipidemias ser uma boa estratégia na melhoria do desfecho cardiovascular e na sobrevivência de doentes com IC, o prognóstico da DCV permanece pobre e a resposta ao tratamento torna-se insuficiente. Na verdade, a DCV é responsável por cerca de dois milhões de mortes por ano na União Europeia e estimou-se que, em 2012, até 50 milhões de europeus sofreram de IC. Diante estes números alarmantes, destaca-se uma necessidade emergente no desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras para evitar as elevadas taxas de mortalidade por DCV. (Thum *et al.*, 2012)

A terapia génica constitui o futuro de muitos tratamentos farmacológicos e envolve qualquer estratégia de transferência e de introdução de um gene funcional com determinada informação genética em células somáticas do doente, tendo como resultado um efeito terapêutico. Comparativamente à medicina convencional, a terapia génica permite a correção de anomalias genéticas inatas e promove novas funções celulares. Desta forma, este tipo de terapia cria uma nova abordagem para o tratamento das dislipidemias, o que tem despertado um enorme interesse dos cientistas no seu estudo e utilizando para tal, genes como entidades terapêuticas. (Räty *et al.*, 2008; Dubé *et al.*, 2012)

A terapia biológica também suscita novas possibilidades terapêuticas e recorre às proteínas, ADN, anticorpos ou outras substâncias derivadas ou sintetizadas a partir de tecidos vivos. Uma das maiores perspectivas futuras será a produção de apolipoproteínas recombinantes, por exemplo, com a finalidade de mimetizar o substrato natural. (Grdisa *et al.*, 2011)

Há resultados promissores em estudos de fase II, relativamente à redução do volume das placas de ateroma, através de uma tecnologia inovadora baseada na radiofrequência de ultra-som intravascular (RF-USIV). Esta é uma técnica de imagiologia tomográfica invasiva que permite uma avaliação avançada e uma medição volumétrica precisa da dimensão/ composição das lesões ateroscleróticas *in vivo*. (Huisman *et al.*, 2012)

Estudos recentes descobriram uma mutação genética rara no gene PCSK9. Este gene tem implicações prejudiciais no metabolismo lipídico pois promove a degradação do receptor das LDL, evitando a sua ida para os tecidos e aumentando o seu tempo de permanência na circulação. *AMG145* é um anticorpo monoclonal, totalmente humanizado, que inibe o gene PCSK9 e que está a ser testado em ensaios clínicos de fase III. Esta inibição tornou-se um alvo terapêutico de interesse para a hipercolesterolemia e promete reduzir, significativamente, os níveis de c-LDL. (Kohli *et al.*, 2012; Lambert *et al.*, 2012; Do *et al.*, 2013)

Outros fármacos promissores, com propriedades cardioprotectoras, alcançaram também a fase III de estudos clínicos. Exemplo disso, são os inibidores da proteína microsomal de transferência de triglicéridos (MTTP), com a consequente redução da secreção de Apo B. Esta proteína encontra-se localizada no retículo endoplasmático dos enterócitos e dos hepatócitos, onde se inicia a incorporação de lípidos na Apo B. A sua presença é útil na formação dos quilomicra e das VLDL e exibe preferência na deslocação de lípidos neutros como os TG e o colesterol esterificado. Doentes com betalipoproteinemia, são portadores de mutações no gene MTTP, e envolve a perda da sua actividade na transferência de lípidos. O Lomitapide é um inibidor desta proteína e foi aprovado pela FDA, a 21 de Dezembro de 2012, como agente adjuvante de uma dieta pobre em gordura e de outros tratamentos anti-dislipidémiantes, em doentes com hipercolesterolemia familiar. Este fármaco consegue reduzir os níveis de c-LDL até 50%, em apenas 26 semanas. (Hussain *et al.*, 2012; Goldberg *et al.*, 2013)

A tecnologia *antisense* abre um novo campo de opções terapêuticas e o alvo terapêutico desta tecnologia é o ARN. O Mipomersen é um oligonucleótido *antisense* que actua ao nível da síntese de Apo B100, inibindo-a. Esta é uma nova estratégia de tratamento para reduzir os níveis elevados de lipoproteínas ricas em Apo B100, como é o caso da LPL e das LDL. Estudos recentes têm observado uma diminuição de 22% a 42,2% dos níveis de c-LDL e de 19,6% a 31,1% dos níveis de LPL, dependendo do desenho do estudo. No entanto, são necessários mais ensaios clínicos que disponibilizem dados sobre o impacto deste oligonucleótido no desfecho cardiovascular e os seus efeitos adversos a longo prazo. (Gelsinger *et al.*, 2012)

Estudos recentes descobriram um papel importante dos microARNs em processos metabólicos essenciais envolvidos nas DCV. Os microARNs são proteínas *antisense*, constituídas por fragmentos pequenos de ARN (20-23 nucleótidos) e são incorporados no mecanismo de silenciamento genético, induzido pelo ARN, de forma a regular a expressão de um determinado gene, a nível pós-transcricional. A expressão padronizada de microARNs está implicada em várias DCV, como: EAM, hipertrofia cardíaca e IC. Além disso, os microARNs permanecem estáveis nos fluidos corporais de doentes cardiovasculares. Assim, eles podem ser utilizados como biomarcadores, mas também podem funcionar como moduladores da DCV. Em breve, é provável que surjam mais avanços na investigação dos microARNs e que se inicie o desenvolvimento de novos candidatos terapêuticos, na medicina cardiovascular, baseados nos microARNs. (Thum *et al.*, 2012)

Os novos agentes que actuam na elevação dos níveis de c-HDL são inibidores das proteínas de transferência de colesterol esterificado (CETP). Pessoas com defeitos no gene modulador das CETP, e conseqüente alteração na sua acção, são portadores de níveis bastante elevados de c-HDL e Apo A1, e níveis baixos de c-LDL. Torcetrapib foi o primeiro inibidor das CETP e é altamente eficaz sobre os níveis alterados de c-HDL, especialmente quando combinado com as estatinas. A limitação do seu uso foi o aumento dos eventos cardiovasculares em 30%, resultante do aumento da pressão arterial. Posteriormente, surgiram outros inibidores das CETP chamados dalcetrapib, anacetrapib e evacetrapib. Os dois últimos estão, neste momento, em processo de estudo de fase III e prevê-se que o seu sucesso seja confirmado em 2017 e 2015, respectivamente. Tem sido adiantado que ambos, ao contrário do dalcetrapib, têm efeitos benéficos no c-HDL e, em simultâneo, reduzem o c-LDL até 40%. Esta dupla função conferida pelo anacetrapib e pelo evacetrapib leva a um tratamento mais eficiente; o único problema reside na incerteza do efeito benéfico ser devido ao aumento do c-HDL ou à redução do c-LDL, ou outros efeitos. (Ewang-Emukowhate *et al.*, 2013; Mohammadpour *et al.*, 2013)

Em suma, o tratamento das dislipidemias tem sido, geralmente, mais direccionado para a normalização dos níveis de c-LDL, dando prioridade às terapias de combinação. No futuro, o recurso a exames clínicos mais precisos para a DCV, com o objectivo de chegar a um prognóstico concreto, irá ser intensificado. A validação de novas

metodologias aplicadas ao diagnóstico e monitorização, vai ser tida em consideração. O estudo molecular pode permitir a correcta identificação de doentes em risco cardiovascular. A pesquisa de novos biomarcadores para a DCV (como é o caso do *HS-Omega-3 Index*), promete refinar os regimes terapêuticos, e os sucessivos avanços da ciência serão a esperança de um novo cenário na realidade cardiovascular. (Halcox *et al.*, 2013)

A comunidade científica tem apresentado uma série de ideias inovadoras que desafiam os tratamentos clássicos. No entanto, alguns parâmetros limitam a introdução de novos agentes na prática diária. Além do alto custo e dos efeitos secundários associados, a necessidade de administração endovenosa em altas concentrações também é preocupante. Por isso, outras substâncias têm sido produzidas para favorecer a administração oral e ampliar a adesão dos doentes.

Tabela 14 – Resumo das novas abordagens terapêuticas anti-dislipidémiantes, sobre os níveis séricos de CT, c-LDL, c-HDL e TG (Ewang-Emukowhate *et al.*, 2013).

| Fármacos | Tipo de Ensaio Clínico | Número de Participantes | Dose, Via de Administração | Efeitos no Perfil Lipídico (%) | | | |
|-------------------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------|-----------|---------|
| | | | | CT | c-LDL | c-HDL | TG |
| Inibidores da Apo B100 | | | | | | | |
| Mipomersen | Fase III | 51 (H = 22; M = 29) | 200 mg semanalmente, SC | -21 | -25 | -2 | -17 |
| Inibidores do gene PCSK-9 | | | | | | | |
| AMG145 | Fase II | 157 (H = 57; M = 100) | 280-420 mg, SC | -(30-44) | -(41-63) | +(6-7) | NA |
| Inibidores da proteína MTTP | | | | | | | |
| Lomitapide | Fase III | 29 (H = 16; M = 13) | 5-60 mg, PO | -46 | -50 | -12 | -45 |
| Inibidores das proteínas CETP | | | | | | | |
| Anacetrapib | Fase II | 1623 (H = 1247; M = 376) | 100 mg, PO | NA | -44 | +146 | -7 |
| Evacetrapib | Fase II | 156 (H = 76; M = 86) | 30-500 mg, PO | NA | -(14-36) | +(54-129) | -(3-11) |

*H: homens; M: mulheres; NA: não aplicável; SC: sub-cutânea; PO: *per os*.

7. O Papel do Farmacêutico na Educação do Doente Portador de Risco Cardiovascular

O papel do farmacêutico é um assunto que merece o maior destaque pelo seu impacto benéfico na sociedade e nos sistemas de saúde. Os farmacêuticos comunitários, pela sua grande proximidade da população em geral, são exímios em prestar um aconselhamento personalizado e diferenciado, através de uma intervenção activa na educação e promoção da saúde. É sobre os factores de risco modificáveis, como os hábitos alimentares, sedentarismo, diabetes, dislipidemias, tabagismo, alcoolismo, stress e HTA, que os farmacêuticos devem aplicar os seus conhecimentos técnico-científicos, visando a implementação de políticas e iniciativas relativas à prevenção da DCV. Eles podem contribuir para a detecção precoce destes factores de risco e, com isso, a identificação de indivíduos sob risco cardiovascular.

Aos farmacêuticos comunitários, compete a consciencialização das pessoas para a importância da adopção de estilos de vida saudáveis e o asseguramento do uso racional dos medicamentos. Durante o atendimento, o farmacêutico pode transmitir uma visão geral de uma dieta adequada, alertando para a redução de alimentos ricos em gorduras saturadas e colesterol (manteiga de origem animal, fritos, toucinho, marisco) e a sua substituição por gorduras mono e poliinsaturadas (azeite, peixe). O álcool e o tabaco devem ser excluídos e o consumo de hidratos de carbono deve ser reduzido. Relembrar as pessoas para a roda dos alimentos, para a prática de exercício regular e para os benefícios da dieta mediterrânica, também podem ser boas estratégias. O farmacêutico deve dar ênfase ao facto de que todas estas medidas não farmacológicas são de extrema importância, porque sem elas, por vezes, o uso isolado de medicamentos anti-dislipidémicos não é suficiente.

Além disso, o papel do farmacêutico pode ser definido como sendo um prestador de serviços, como é o caso da medição de parâmetros bioquímicos, incluindo o rastreio dos níveis de c-LDL, c-HDL, TG e CT. Os doentes com alterações no seu perfil lipídico são candidatos a um acompanhamento farmacêutico mais intensivo e, por isso, há outros parâmetros preconizados no plano das avaliações, realizadas no âmbito da farmácia comunitária, que se devem recorrer como a pesagem, o cálculo do IMC e a medição da

glicémia. Cabe ao farmacêutico estimular o doente dislipidémico a monitorizar periodicamente os seus níveis para permitir um controlo contínuo e mais rigoroso dos mesmos.

Um dos papéis mais meritórios do farmacêutico é promover a adesão dos doentes à terapêutica. De facto, a adesão é um factor determinante no sucesso terapêutico e, particularmente, no controlo e prevenção dos eventos cardiovasculares. No exercício diário da sua profissão, o farmacêutico pode contribuir na elaboração de panfletos informativos e atractivos, produzidos com uma linguagem acessível, sobre a realidade cardiovascular, e distribuí-los pelos doentes; e pode desenvolver campanhas de cessação tabágica na sua farmácia, não esquecendo as populações-alvo como os adolescentes e os fumadores passivos.

8. Conclusões

O controlo e prevenção das DCV mantêm-se num dos maiores desafios para a espécie humana. Para resolver este grave problema de saúde pública, há muito tempo que os cientistas se têm dedicado à pesquisa de novas abordagens terapêuticas, visando o desenvolvimento de soluções complementares para superar as desvantagens das práticas clínicas actuais e melhorar a prestação dos cuidados em saúde.

De forma a otimizar o tratamento da hipertrigliceridemia, estudos de fase III empenharam-se no desenvolvimento de um novo medicamento chamado Vascepa[®] aprovado pela FDA a 26 de Julho de 2012. O princípio activo é um éster etílico, purificado, do ácido eicosapentaenóico. Vascepa[®], tem origem marinha, e está indicado como adjuvante do tratamento, quando a adopção de medidas não farmacológicas são insuficientes na redução eficaz dos níveis de TG. Os decréscimos observados nos níveis de TG foram estatisticamente significativos nos dois grupos de tratamento com Vascepa[®], em relação ao placebo. A administração de 4 g/dia de Vascepa[®] demonstrou também ser eficaz no perfil lipoproteico e na sub-expressão de moléculas envolvidas na inflamação. A dose mais elevada de Vascepa[®] (4 g/dia) foi a que provou ter mais eficácia terapêutica. A redução consistente da concentração e tamanho das partículas de LDL com Vascepa[®] é novidade entre as terapias com ómega-3. Vascepa[®] não contém DHA na sua formulação e, por isso, os níveis de c-LDL não são susceptíveis de sofrer elevações. Além disso, a sua utilização não afecta a função renal ou hepática, nem a glicémia, mesmo quando administrado em combinação com estatinas, pelo que pode oferecer benefício clínico sobre os fibratos e o ácido nicotínico no tratamento farmacológico da hipertrigliceridemia.

Apesar de todos os esforços, as intervenções em saúde devem ser ainda mais eficazes e direccionadas para a avaliação e gestão do risco cardiovascular, com o desenvolvimento de novas estratégias globais e de uma política de apoio bem estruturada baseada em evidências científicas sobre como reduzir a incidência de eventos cardiovasculares primários e recorrentes. O aumento da consciencialização das pessoas é importante e deve ser o primeiro passo para o processo de mudança. A saúde cardiovascular deve ser preservada porque um coração é para toda a vida!

9. Bibliografia

- Altaf, R., Asmawi, M. Z., Dewa, A., & Umar, M. I. (2012). Sources and possible mechanisms of action of important phytoconstituents with cardiovascular properties. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 6(9), 563–580. doi:10.5897/AJPP11.699
- Anderson, T. J., Grégoire, J., Hegele, R. a, Couture, P., Mancini, G. B. J., McPherson, R., ... Ur, E. (2013). 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *The Canadian journal of cardiology*, 29(2), 151–67. doi:10.1016/j.cjca.2012.11.032
- Balboa, E. M., Conde, E., Moure, A., Falqué, E., & Domínguez, H. (2013). In vitro antioxidant properties of crude extracts and compounds from brown algae. *Food chemistry*, 138(2-3), 1764–85. doi:10.1016/j.foodchem.2012.11.026
- Ballantyne, C. M., Braeckman, R. a, & Soni, P. N. (2013). Icosapent ethyl for the treatment of hypertriglyceridemia. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 14(10), 1409–16. doi:10.1517/14656566.2013.798645
- Bartelt, A., Merkel, M., & Heeren, J. (2012). A new, powerful player in lipoprotein metabolism: brown adipose tissue. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*, 90(8), 887–93. doi:10.1007/s00109-012-0858-3
- Bays, H. E., Ballantyne, C. M., Braeckman, R. a, Stirtan, W. G., & Soni, P. N. (2013). Icosapent ethyl, a pure ethyl ester of eicosapentaenoic acid: effects on circulating markers of inflammation from the MARINE and ANCHOR studies. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions*, 13(1), 37–46. doi:10.1007/s40256-012-0002-3
- Braeckman, R. a, Manku, M. S., Bays, H. E., Stirtan, W. G., & Soni, P. N. (2013). Icosapent ethyl, a pure EPA omega-3 fatty acid: Effects on plasma and red blood cell fatty acids in patients with very high triglyceride levels (results from the MARINE study). *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 1–7. doi:10.1016/j.plefa.2013.07.005
- Calder, P. C. (2013). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *British journal of clinical pharmacology*, 75(3), 645–62. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04374.x

- Christaki, E., Bonos, E., Giannenas, I., & Florou-Paneri, P. (2012). Functional properties of carotenoids originating from algae. *Journal of the science of food and agriculture*, (October 2012). doi:10.1002/jsfa.5902
- Datta, D. (2013). REVIEW ARTICLE PRINCIPLES AND TREATMENT APPROACHES OF DYSLIPIDAE MIAS: A REVIEW, 3(2), 2011–2014.
- Eom, S.-H., Kim, Y.-M., & Kim, S.-K. (2012). Antimicrobial effect of phlorotannins from marine brown algae. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 50(9), 3251–5. doi:10.1016/j.fct.2012.06.028
- Ewang-Emukowhate, M., & Wierzbicki, A. S. (2013). Lipid-lowering agents. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 18(5), 401–11. doi:10.1177/1074248413492906
- Halcox, J. P. (2013). Cardiovascular risk and lipid management beyond statin therapy: the potential role of omega-3 polyunsaturated fatty acid ethyl esters. *Clinical Lipidology*, 8(3), 329–344. doi:10.2217/clp.13.16
- Ibañez, E., Herrero, M., Mendiola, J. A., & Castro-puyana, M. (2012). *Marine Bioactive Compounds*. (M. Hayes, Ed.) (pp. 55–98). Boston, MA: Springer US. doi:10.1007/978-1-4614-1247-2
- Jellinger, P. S., & Smith, D. A. (2012). AACE Guidelines, (C).
- Jeppesen, C., Schiller, K., & Schulze, M. B. (2013). Omega-3 and omega-6 fatty acids and type 2 diabetes. *Current diabetes reports*, 13(2), 279–88. doi:10.1007/s11892-012-0362-8
- Kataoka, Y., Uno, K., Puri, R., & Nicholls, S. J. (2013). Epanova(®) and hypertriglyceridemia: pharmacological mechanisms and clinical efficacy. *Future cardiology*, 9(2), 177–86. doi:10.2217/fca.13.4
- Kei, A. a, Filippatos, T. D., Tsimihodimos, V., & Elisaf, M. S. (2012). A review of the role of apolipoprotein C-II in lipoprotein metabolism and cardiovascular disease. *Metabolism: clinical and experimental*, 61(7), 906–21. doi:10.1016/j.metabol.2011.12.002
- Lieberman, J. a, Hammond, F. M., Barringer, T. a, Goff, D. C., Norton, H. J., Bockenek, W. L., & Scelza, W. M. (2011). Adherence with the National Cholesterol Education Program guidelines in men with chronic spinal cord injury.

- The journal of spinal cord medicine*, 34(1), 28–34. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3066492&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Oliveira, L., & Felício, R. De. (2012). Marine natural products : chemical and biological potential of seaweeds and their endophytic fungi, 22(4), 906–920.
- Lorente-Cebrián, S., Costa, A. G. V, Navas-Carretero, S., Zabala, M., Martínez, J. A., & Moreno-Aliaga, M. J. (2013). Role of omega-3 fatty acids in obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases: a review of the evidence. *Journal of physiology and biochemistry*, 69(3), 633–51. doi:10.1007/s13105-013-0265-4
- Macchia, A., Grancelli, H., Varini, S., Nul, D., Laffaye, N., Mariani, J., ... Doval, H. C. (2013). Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation) trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(4), 463–8. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.021
- Malaker, A., Adil, S., Ahmad, I., Engineering, G., & Science, M. B. (2013). THERAPEUTIC POTENCY OF ANTICANCER PEPTIDES, 2(4), 53–65.
- Mariani, J., Doval, H. C., Nul, D., Varini, S., Grancelli, H., Ferrante, D., ... Macchia, A. (2013). N-3 polyunsaturated fatty acids to prevent atrial fibrillation: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association*, 2(1), e005033. doi:10.1161/JAHA.112.005033
- Minihane, A. M. (2013). Fish oil omega-3 fatty acids and cardio-metabolic health, alone or with statins. *European journal of clinical nutrition*, 67(5), 536–40. doi:10.1038/ejcn.2013.19
- Nicholson, T., Khademi, H., & Moghadasian, M. H. (2013). The role of marine n-3 fatty acids in improving cardiovascular health: a review. *Food & function*, 4(3), 357–65. doi:10.1039/c2fo30235g
- O’Keeffe, M., & St-Onge, M.-P. (2013). Saturated Fat and Cardiovascular Disease: A Review of Current Evidence. *Current Cardiovascular Risk Reports*, 7(2), 154–162. doi:10.1007/s12170-013-0295-z
- Pantzaris, M. C., Loukaides, G. N., Ntzani, E. E., & Patrikios, I. S. (2013). A novel oral nutraceutical formula of omega-3 and omega-6 fatty acids with vitamins (PLP10) in relapsing remitting multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-

- controlled proof-of-concept clinical trial. *BMJ open*, 3(4), 1–16. doi:10.1136/bmjopen-2012-002170
- Peter, S., Chopra, S., & Jacob, J. J. (2013). A fish a day, keeps the cardiologist away! - A review of the effect of omega-3 fatty acids in the cardiovascular system. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 17(3), 422–9. doi:10.4103/2230-8210.111630
- Pirillo, A., & Catapano, A. L. (2013). Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of atherogenic dyslipidemia. *Atherosclerosis. Supplements*, 14(2), 237–42. doi:10.1016/S1567-5688(13)70004-7
- Raatz, S. K., Silverstein, J. T., Jahns, L., & Picklo, M. J. (2013). Issues of fish consumption for cardiovascular disease risk reduction. *Nutrients*, 5(4), 1081–97. doi:10.3390/nu5041081
- Reiner, Z., Catapano, A. L., De Backer, G., Graham, I., Taskinen, M.-R., Wiklund, O., ... Wood, D. (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal*, 32(14), 1769–818. doi:10.1093/eurheartj/ehr158
- Saba, A., & Oridupa, O. (2012). Lipoproteins and Cardiovascular Diseases.
- Saravanan, P., Davidson, N. C., Schmidt, E. B., & Calder, P. C. (2010). Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. *Lancet*, 376(9740), 540–50. doi:10.1016/S0140-6736(10)60445-X
- Steptoe, A., & Kivimäki, M. (2013). Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. *Annual review of public health*, 34, 337–54. doi:10.1146/annurev-publhealth-031912-114452
- Stone, N. J., Bilek, S., & Rosenbaum, S. (2005). Recent National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III update: adjustments and options. *The American journal of cardiology*, 96(4A), 53E–59E. doi:10.1016/j.amjcard.2005.06.006
- Strøm, M., Mortensen, E. L., Henriksen, T. B., & Olsen, S. F. (2011). Fish consumption measured during pregnancy and risk of cardiovascular diseases later in life: an observational prospective study. *PloS one*, 6(11), e27330. doi:10.1371/journal.pone.0027330

- Tacon, A. G. J., & Metian, M. (2013). Fish Matters: Importance of Aquatic Foods in Human Nutrition and Global Food Supply. *Reviews in Fisheries Science*, 21(1), 22–38. doi:10.1080/10641262.2012.753405
- Taylor, F., Af, M., Thm, M., Burke, M., G, D. S., & Ward, K. (2013). Statins for the primary prevention of cardiovascular disease (Review), (1).
- Taylor, J. R., Dietrich, E., & Powell, J. G. (2013). New and emerging pharmacologic therapies for type 2 diabetes, dyslipidemia, and obesity. *Clinical therapeutics*, 35(1), A3–17. doi:10.1016/j.clinthera.2012.12.012
- Thum, T. (2012). MicroRNA therapeutics in cardiovascular medicine. *EMBO molecular medicine*, 4(1), 3–14. doi:10.1002/emmm.201100191
- Weintraub, H. (2013). Update on marine omega-3 fatty acids: Management of dyslipidemia and current omega-3 treatment options. *Atherosclerosis*, 230(2), 381–389. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.041
- Wijsekara, I., Senevirathne, M., Li, Y., & Kim, S. (2012). Functional Ingredients from Marine Algae as Potential Antioxidants in the Food Industry.
- Wong, S., Al-sarraf, A., & Ignaszewski, A. (2012). Dr D . S . Fredrickson : Founding, (September), 336–340.
- <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=9c1a2828-1583-4414-ab22-a60480e8e508>
- http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/INFARMED_NOTICIAS/INFARMED_NOTICIAS_ARQUIVO/infarmed%20not%EDcias%20-%20N.%BA%2044%20-novembro%202012%20-%20internet_0.pdf
- http://ec.europa.eu/maritimeaffairs/policy/marine_knowledge_2020/index_pt.htm
- <http://www.amarincorp.com>
- <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=9c1a2828-1583-4414-ab22-a60480e8e508>

