

20 de Agosto de 2007.

Professor José Guilherme Pires.

Drogas antidislipidêmicas

Receptores de LDL são moléculas lipoprotéicas e vão para a membrana.

O colesterol no hepatócito tem duas fontes:

Endógena: a partir da Acetilcoa.

O colesterol pode ser utilizado para fabricar membranas celulares, esteróides e sais biliares.

O produto metabólico das VLDL são as lipoproteínas de densidade intermediária e as lipoproteínas de baixa densidade.

A membrana do hepatócito possui uma estrutura que recebe a B100 (erroneamente chamada de receptor de LDL).

As estatinas aumentam a expressam dessas moléculas erroneamente chamadas de receptores de VLDL. Assim, promovem maior captação de LDL que possui sua concentração diminuída no plasma.

A interação intestino fígado é feita pelos ácidos biliares: fígado produz a bile que participa da absorção dos lipídios da dieta no intestino. Os lipídios são absorvidos na forma de quilomicrons (possui poucas pp. Estes são as grandes fontes de ag livres que podem ser utilizados pelos tecidos periféricos livres ou serem estocados no tecido adiposo (para quando o fígado necessitar de fazer gliconeogênese). Os quilomicrons são os substratos da enzima LPL e vão gerar os remanescentes de quilomicrons (no plasma) que vão ser endocitados pelo hepatócito.

O fígado produz VLDL que é convertido em IDL pela LPL (no plasma). LPL e HL convertem IDL em LDL. E tanto LDL quanto IDL podem ser endocitados pelo fígado (LDL mediada pelo ApoB e IDL pelo Apo E – estas estruturas não são receptores e sim reconhecedores da parte protéica).

O fígado possui papel central no metabolismo lipídico.

O LDL ao ser utilizado pelos tecidos extra-hepáticos pode gerar HDL (é uma hipótese).

Parte do HDL vem da utilização periférica do LDL.

Drogas anti-dislipidêmicas

1. Estatinas: Ex. Sinvastatina.
2. Fibratos: Ex. Genfibrozila.
3. Resinas (sequestradores de ácidos biliares). Ex. Colestipos.
4. Inibidores seletivos da absorção intestinal de colesterol Ex. Ezetimiba.
5. Ácido nicotínico.
6. Probucol: já retirado do mercado.

Estatinas

A estatinas são drogas que inibem diretamente, ou que produzem metabólicos que vão inibir a HMG-CoA redutase (responsável por originar o ácido mevalônico).

Cerivastatina foi retirada do mercado pela toxicidade.

Mevastatina foi retirada do mercado por ter ficado obsoleta.

Lovastatina é uma pró-droga que, metabolizada no organismo, origina a sua forma ativa responsável por inibir a enzima.

Biossíntese de colesterol

A síntese do ácido mevalônico é bem precoce, ou seja, a enzima HMG-CoA redutase atua no princípio da síntese do colesterol.

A inibição da síntese do ácido mevalônico reduz a produção de colesterol pelo fígado. Assim, o fígado aumenta a quantidade de receptores de LDL em sua membrana e extrai maior quantidade deste colesterol do plasma.

De outro modo, a redução do LDL-colesterol plasmático pelas estatinas é secundária ao aumento da produção dos receptores de LDL pelo fígado.

A inibição da HMG-CoA redutase promove uma redução bastante ampla do LDL e, praticamente toda droga que reduz este colesterol, também causa redução dos níveis de Triglicerídeos (TG) e elevação discreta de HDL.

Frisa-se que as estatinas não são muito úteis nas dislipidemias por hipertrigliceridemia isolada, situações nas quais utilizam-se fibratos.

Efeitos pleiotrópicos das estatinas

Além desses efeitos inibitórios sobre a HMG-CoA redutase, as estatinas possuem efeito anti-oxidante (contribui para estabilizar a placa aterosclerótica), efeito anti-trombótico (impede conseqüências da aterosclerose – IAM), vasculoprotetor (pela maior produção de NO), e também são utilizadas na osteoporose, além de reduzirem a PA (mesmo do indivíduo que não possua dislipidemia). Recentemente mostrou também possuir ação anti-arrítmicas.

Vastatinas (=estatinas)

Sua ação primária é a inibição de uma enzima limitante na via biossintética do colesterol, a HMG-CoA redutase. Em decorrência da inibição desta enzima, reduz-se a síntese de colesterol no fígado. Isto leva a um aumento na síntese de receptores de LDL. Em conseqüência, a extração (clearance) de LDL é aumentada, o que acarreta uma redução dos níveis plasmáticos de LDL-colesterol.

Além dos efeitos sobre as lipoproteínas plasmáticas (redução do LDL, aumento do HDL e redução de TG) as vastatinas exibem outros efeitos (que podem variar de droga para droga):

- Efeito antioxidante.
- Efeito antitrombótico.
- Efeito vasculoprotetor.
- Efeito angiogênico.
- Liberação de NO pelo endotélio (Ler et al, 2001).

Procurar no google por NCEP.

Sumário dos inibidores da HMG CoA redutase

Não é muito importante memorizar estes itens. Fazem partes das diretrizes do NCEP.

Drogas disponíveis no mercado: lovastatina, pravastatina, sinvastatina, fluvastatina, atorvastatina. Recentemente introduziu-se a Rosuvastatina.

Redução média do LDL colesterol: 18-55%;

Aumento médio do HDL: 5-15%.

Redução média dos Triglicerídeos: 7-30%.

Maior uso: reduzir LDL colesterol. Também utilizadas em pacientes com LDL elevado e HDL baixo e/ou TG alto associado. Só não são adequadas para o paciente com TG alto isolado.

Contra-indicações absolutas: hepatopatias (possuem vias hepáticas de eliminação).

Contra-indicações relativas: uso combinado com outras drogas que também utilizam muitas vias hepáticas de eliminação e com drogas que interagem com o citocromo P450 (fibratos e ácido nicotínico devem ser usados com cuidado).

Eficácia: comprovada: reduz risco de coronariopatia e AVC.

Efeitos adversos: raramente podem evoluir para rabdomiólise e hepatite tóxica.

Algumas estatinas disponíveis sofrem muita influência da ingestão de alimentos.

Pravastatina, fluvastatina e atorvastatina possuem suas biodisponibilidades reduzidas pelo alimento. Desse modo, o paciente deve tomá-las ao deitar.

Lovastatina possui sua biodisponibilidade aumentada pelo alimento e orienta-se o paciente a tomá-la durante o jantar. Para reduzir o risco de errar, uma regra útil é: lovastatina toma-se concomitante com o jantar e as demais ao deitar.

O paciente que não possui LDL colesterol muito elevado, cuja redução precisa ser moderada, pode utilizar estatinas mais antigas e mais baratas sem comprometer a eficácia do seu tratamento. Pravastatina é mais antiga do que Atorvastatina e reduz menos o LDL realmente, mas aumenta mais o HDL. Desse modo, vê-se que

nem sempre a droga de última geração é a que deve ser indicada. Uma droga mais cara pode fazer com o que o paciente não participe do tratamento.

Fluvastatina é a droga que menos reduz os TG e Atorvastatina a que reduz mais.

Em 2003, com a finalidade de frear a venda de Atorvastatina (Pfizer), a Astrazeneca lançou a Rosuvastatina.

Critérios de escolha

As estatinas diferem em potência e a dose máxima aprovada pelo FDA nem sempre reflete essas diferenças. Muitos pacientes vão necessitar de reduções moderadas (30%) para as quais praticamente todas as estatinas disponíveis podem ser eficazes. Desse modo, para grande parte dos pacientes não faz diferença qual estatina implementar. Para aqueles que vão necessitar de reduções mais intensas as mais indicadas são: atorvastatina, sinvastatina e rosuvastatina.

Pacientes com HDL colesterol baixo podem se beneficiar de maior aumento com sinvastatina, embora ela não seja de última geração.

Paciente que além do LDL elevado possui TG elevado pode se beneficiar de maior redução com atorvastatina.

A rosuvastatina parece ser mais efetiva e possuir menos efeitos colaterais do que a atorvastatina e sinvastatina, apesar de não haver muitos estudos sobre esta droga. Os efeitos colaterais da rosuvastatina são maiores em asiáticos.

Metanálise sobre reestenose pós-angioplastia

Atualmente buscam-se métodos farmacológicos que inibam a reestenose pós-ATPC.

Existe uma pequena, porém significativa participação das estatinas no sentido de postergar a reestenose pós-angioplastia. Entretanto, se o paciente não está no grupo que corresponde ao dos pacientes com alto grau de reestenose (critérios da NCEP), o efeito das estatinas para prevenir a reestenose é maior ainda.

Ação anti-arrítmica das estatinas

Mecanismos: redução do LDL-C, estabilização das placas de aterosclerose, propriedades antioxidantes, antitrombóticas, antiinflamatórias, efeitos cardioprotetores e modulação transmembrana de íons.

25 de Setembro de 2007.

Professor José Guilherme.

Antidislipidêmicos (continuação)

Derivados do ácido fibríco (fibratos)

Os fibratos antigos foram retirados do mercado: clofibrato.

Os mais novos são: gemfibrozil, fenofibrato, ciprofibrato e bezafibrato. Os dois primeiros são os mais utilizados.

Mecanismos de atuação

Envolvem a ativação dos PPARalfa (receptor ativado por proliferador de peroxissoma. Divididos em família alfa, beta e gama. As glitazonas atuam através do gama. São estruturas que interferem na transcrição gênica), levando a:

1. Estimulação da lipase lipoprotéica: a utilização dos TG dos quilomicrons é acelerada.
2. Redução da síntese hepática de TGs (redução da biossíntese de VLDL).
3. Aumento (discreto) da captação hepática de LDL: não chega a ter a magnitude das estatinas.

Efeitos sobre o perfil lipídico

1. Reduz VLDL: reduz bastante.
2. Reduz LDL (10%): pequena. As estatinas podem chegar a 55-60%.
3. Elevação do HDL (10%): razoável.

Adequada para paciente com hipertrigliceridemia isolada ou associada a pequena hipercolesterolemia.

Os fibratos, ainda que raramente, podem causar problemas musculares. Por isso é importante cuidado na associação com estatinas já que pode haver somação desses efeitos.

Resinas seqüestradoras de ácidos biliares

Possuem estrutura molecular muito complexa: polímeros de alto peso molecular. Nas suas representação coloca-se apenas a unidade monomérica que se repete.

Coletiramina é mais antiga e está em desuso. No Brasil utiliza-se colestipol e no resto do mundo colesevelam.

Elas moléculas se ligam aos sais biliares componentes da bile, no intestino. Após seqüestrarem esses sais na luz intestinal, ocorre uma menor absorção de colesterol (lipídeos em geral) a partir da dieta. Com isso as fezes vão ter um teor maior de gordura, podendo acarretar diarreia e gases.

Seqüência de atuação

1. Seqüestro de ácidos biliares na luz intestinal.
2. Menor absorção intestinal do colesterol da dieta.
3. Aumento da conversão hepática de colesterol (endógeno) em ácidos biliares.
4. Aumento da expressão dos receptores de LDL no fígado.
5. Maior extração de LDL circulante.
6. Redução do LDL-C plasmático.

Itens 4, 5 e 6 mostram a semelhança com as estatinas.

O que difere é a magnitude: a redução do LDL colesterol é da ordem de 20% (melhor do que fibratos, porém muito inferior à das estatinas).

Conseqüências sobre o perfil lipídico

1. Redução da ordem de 20% no LDL-C.
2. Pouco efeito sobre o HDL (não varia ou há aumento discreto).
3. Não reduz TGs (na realidade, podem acarretar uma pequena elevação).

As resinas ficaram em segundo ponto graças aos efeitos pleiotrópicos das estatinas. Além disso, algumas delas são de difícil administração: vêm em sachê e precisam ser diluídas.

Material do site

Sumário da farmacologia das resinas

Redução do LDL colesterol: 15-30%.

Aumento do HDL colesterol: 3-5%.

Eficácia terapêutica: ensaios mostram redução no risco de doença coronariana.

Drogas poucos potentes de maneira que as doses diárias não são da ordem de miligramas e sim de gramas.

Nos últimos 5 anos tem-se dado muita ênfase às drogas que inibem a absorção intestinal do colesterol.

Ezetimiba (Ezetrol® compr. 10 mg)

Quarta categoria de antilipidêmico.

Mecanismo: reduz absorção intestinal de colesterol.

Efeitos (perfil parecido com estatina): reduz bastante LDL-D, Reduz em menor escala VLDL, aumenta discretamente HDL-c.

Sinergismo com estatinas: já existem preparados no mercado que reúnem as duas drogas.

Farmacocinética:

biodisponibilidade não determinada.

Metabolismo intestinal e hepático (conjugação com ácido glicurônico).

Excreção biliar-fecal.

Efeitos adversos: desconforto abdominal, cefaléia.

Não é uma droga muito adequada para utilização isolada, a não em pacientes com elevação discreta de LDL-c. Os efeitos pleiotrópicos das estatinas são tão marcantes na literatura que mesmo nos casos mais brandos constituem as drogas de primeira escolha. As outras drogas são utilizadas em pacientes que não podem receber doses maiores de estatinas (dados alguns riscos) e, nesse caso, são associadas a outras drogas. Também em pacientes que possuem colesterol muito elevado e nos quais a estatina sozinha não consegue reduzir isoladamente.

Niacina e seus derivados (ácido nicotínico)

O ácido nicotínico e seu derivado **acipimox** (Olbetam) **reduzem a produção de VLDL**, com redução secundária do LDL-c (15-25%). Causa elevação do HDL-colesterol. Como estas drogas também **inibem a síntese hepática de TGs**, seu perfil farmacológico aproxima-se do ideal; infelizmente a elevada incidência de efeitos adversos limita o uso do ácido nicotínico e assemelhados.

Probucol (Lesterol)

Abandonado em alguns países.

O probucol reduz a deposição de colesterol (LDL-c) nas placas ateromatosas, e possui propriedades antioxidantes. Ele causa uma redução (10-15%) de LDL, mas tem o efeito deletério de reduzir também os níveis de HDL (8-10%). Tem sido reservado com droga de segunda escolha.

Como se verificou que as próprias estatinas possuem um efeito benéfico sobre as placas, o probucol ficou em segundo plano. Além disso, ele reduz o HDL.

Efeitos adversos dos anti-dislipidêmicos**Estatinas****Efeitos mais freqüentes:**

Intolerância GI, cefaléia, erupções cutâneas, fadiga, mialgia, elevação das aminotransferases.

Efeitos menos freqüentes:

Miosite (rabdomiólise – por causa deste grave efeito, a cerivastatina foi retirada do mercado em 2001), hepatite.

Efeitos mais raros:

Angioedema, polineuropatia, perda de memória, importância, síndrome lúpica.

Fibratos

Distúrbios GI.

Miosite (rabdomiólise), menos raramente do que com as estatinas (o uso combinado de drogas destas 2 classes aumenta o risco deste grave efeito adverso).

Obs: o clofibrato está em desuso, por causar mais efeitos adversos, inclusive litíase biliar. Entre os demais, genfibrozila (Lopid, etc) parece ter mais efeitos adversos – escolher um dos outros dois fibratos.

Resinas

Uma vez que elas não são absorvidas, os efeitos adversos sistêmicos são raros. São descritos: náusea, desconforto abdominal, constipação intestinal (ou então diarreia). Elas interferem com a absorção de vitaminas lipossolúveis e de várias drogas (ex. digoxina e warfarina).

Niacina

Freqüente e intensa hiperemia cutânea (flushing facial pela liberação local de PGs – usando AAS reduz-se bastante esse rubor facial) / (especialmente facial – na sua profilaxia usa-se o ácido acetil-salicílico). Intolerância GI. Palpitações. Elevação das transaminases. Pode precipitar ataques de gota (por causar hiperuricemia). Visão turva. Fadiga. Intolerância à glucose.

Ezetimiba (Ezetrol, Zetia etc)

Ao contrário da niacina que é pouco utilizada, ezetimida é bastante utilizada. Não isoladamente e sim em associação com estatinas.

Mais freqüentes: dor abdominal, flatulência, diarreia, mialgia, artralgia.

Menos freqüentemente: erupções cutâneas, elevação das aminotransferases, trombocitopenia.

Raros: rabdomiólise, angioedema, hepatite, pancreatite.

Quando os casos de rabdomiólise foram estudados, a maior parte eram de pacientes que já haviam tomado estatinas: foram efeitos residuais da estatina ou efeitos da própria ezetimida?

Probucol

Saiu do mercado e seus efeitos não precisam ser comentados.

Mas, um dos seus problemas é que ele é arritmogênico.

Distúrbios GI (~10%). Possibilidade de prolongamento do QTc no ECG (evitar uso concomitante com stanolol, amiodarona e terfenadina). Teve sua comercialização descontinuada.

Valores de referência do lipidograma

HDL-colesterol: > 40 mg/dL (homens); > 50 mg/dL (mulheres).

LDL colesterol: < 130 mg/dL.

De acordo com o III NCEP/2001 (Jama 2001, 285 (19); 2486-97).

< 100 mg/dL- ótimo

100-129 mg/dL – próximo ao ótimo

130-159 mg/dL - levemente alto

160-189 mg/dL – alto

> 190 – muito alto

Triglicerídeos: < 150 mg/dL

VLDL colesterol: < 33 mg/dL (geralmente obtido indiretamente. ie. = TG/5. Isso reduz os custos de exames).

Colesterol total

< 200 mg/dL - desejável.

200-239 mg/dL– levemente alto

> 240 mg/dL - alto

Decisão de tratamento das hipercolesterolemias

Leva em conta:

1. Nível do LDL-colesterol (principal determinante).

2. Presença ou não de coronariopatia (CAD).

3. Número de fatores de risco (FR):

Positivos:

Idade e sexo (maior ou igual a 45 anos para homens e de 55 anos para mulheres).

História familiar de CAD prematura.

Tabagismo.

Hipertensão arterial (igual ou superior a 140/90 mmHg).

HDL-colesterol inferior a 40 mg/dL.

Negativos:

HDL-colesterol maior ou igual a 60 mg/dL.

Categoria de paciente	Valor de LDL-C para iniciar	Valor desejado de LDL-C
Tratamento dietético		
1. Sem CAD e 0-1 FR	> ou = a 160 mg/dL	< 160 mg/dL
2. Sem CAD e 2 ou + FR	> ou = a 130 mg/dL	< 130 mg/dL
3. Com CAD *	> ou = 100 mg/dL	< 100 mg/dL
Farmacoterapia		
1. Sem CAD e 0-1 FR	> ou = 190 mg/dL	< 160 mg/dL
2. Sem CAD e 2 ou + FR	> ou = 160 mg/dL	< 130 mg/dL
3. Com CAD *	> ou = 130 mg/dL	< 100 mg/dL

* Ou com outra entidade clínica com risco equivalente ao de DAX (exs: diabetes, doença arterial periférica, aneurisma de aorta abdominal, doença arterial carotídea sintomática).

Quanto mais grave for o paciente, mais rigorosa é a exigência da redução do colesterol.

No tratamento de pacientes muito jovens deve-se tentar optar por tratamento dietético uma vez que esses pacientes vão tomar remédio por uma vida inteira e, desse modo, reduz-se custos e a possibilidade de uma intervenção com doses mais altas no futuro.