

FARMACOLOGIA DA DISLIPIDEMIA E ATEROSCLEROSE

PHARMACOLOGY OF DYSLIPIDEMIA AND ATHEROSCLEROSIS

Matheus Costa Cabral ^a
Marina dos Santos Pires ^a
Camila Pereira Bahia ^a
Márcio Luiz Rinaldi ^a
Pedro Henrique D'Ávila Costa Ribeiro ^a
Roberta Feital Xavier ^a
Rodrigo de Barros Freitas ^a
Tiago Antoniol ^a
Wilton Balbi Filho ^a
Lívia Beatriz Almeida Fontes ^{a*}

^a Faculdade Governador Ozanam Coelho

RESUMO

Introdução: Anormalidades nos parâmetros lipídicos são comumente observadas na população geral e são consideradas como fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, especialmente a aterosclerose. O tratamento farmacoterapêutico para redução dos níveis de colesterol tem sido um dos grandes avanços tanto na prevenção quanto no tratamento e no prognóstico de doenças cardiovasculares e da aterosclerose. Inúmeros dados de desfechos clínicos provaram que é possível reduzir as taxas de morbidade e mortalidade da doença cardiovascular com o uso adequado de fármacos que reduzem os lipídios. **Objetivo:** O presente trabalho faz uma revisão de literatura dos aspectos farmacológicos em relação aos mecanismos de ação das principais classes de fármacos utilizados no tratamento e/ou controle das dislipidemias. **Métodos:** Realizou-se uma busca na literatura científica disponível nas bases de dados NCBI –



PubMed, Scielo, Periódicos Capes e Science Direct, no período de 10 de setembro a 25 de janeiro de 2017, contemplando estudos publicados entre os anos de 2004 e 2016. **Resultados:** As principais classes de medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento da dislipidemia, como prevenção ou redução desse fator causal para aterosclerose, são os agentes hipolipemiantes, antiplaquetários, anticoagulantes e agentes fibrinolíticos. **Conclusão:** O conhecimento do mecanismo de ação das classes farmacológicas utilizadas no tratamento da aterosclerose de etiologia dislipidêmica deve ser levado em conta na hora de sua prescrição, visando evitar interações medicamentosas prejudiciais, bem como garantir que a terapia farmacológica seja adequada buscando um melhor sucesso terapêutico.

Palavras-chave: Dislipidemia. Aterosclerose. Fármacos hipolipemiantes.

ABSTRACT

Introduction: Abnormalities in lipid parameters are commonly observed in the general population, and are considered as a risk factor for the development of cardiovascular diseases, especially atherosclerosis. Pharmacotherapeutic treatment for lowering cholesterol levels has been one of the great advances in both the prevention, treatment and prognosis of cardiovascular diseases and atherosclerosis. Numerous clinical outcome data have proven that it is possible

* E-mail: libafontes@yahoo.com.br

to reduce morbidity and mortality rates of cardiovascular disease with the appropriate use of lipid-lowering drugs. Objective: This article reviews the pharmacological aspects of the main drug classes used in the treatment and / or control of dyslipidemias. Methods: A search was made in the scientific literature available in the databases NCBI - PubMed, Scielo, Periódicos Capes and Science Direct, from September 10 to January 25, 2017, covering studies published between the years 2004 and 2016. Results: The classes of medications currently available for the treatment of dyslipidemia, as prevention or reduction of this causal factor for atherosclerosis, are lipid-lowering agents, antiplatelet agents, anticoagulants and fibrinolytic agents. Conclusion: The knowledge of the action mechanism of the pharmacological classes used in the treatment of atherosclerosis of dyslipidemic etiology should be considered at the time of its prescription, in order to avoid harmful drug interactions, as well as to ensure that the pharmacological therapy is adequate in order to achieve a better therapeutic success.

Keywords: Dyslipidemia. Atherosclerosis. Lipid-lowering drugs.

INTRODUÇÃO

Os lipídios, após sua absorção, são transportados no plasma pelas lipoproteínas. As proteínas que constituem as lipoproteínas, denominadas apolipoproteínas ou apoproteínas (apo), exercem diversas funções no metabolismo das lipoproteínas como: montagem da partícula, o meio ligante a receptores de membrana que as captam para o interior da célula (apo B-48, apo B-100 e E) ou cofatores enzimáticos (apo C-II, C-III e A-I). Podem ser classificadas de acordo com sua densidade em quilomícrons, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL). Uma alteração na concentração dessas lipoproteínas

– diminuição do HDL e aumento do LDL – pode resultar em consequências crônicas, sendo a principal delas a aterosclerose (Sales et al., 2003; Schulz, 2006; Gustafson, 2010; Ference et al., 2012).

Aterosclerose é caracterizada pela formação de placas de ateroma nas artérias de médio e grande calibre e nas artérias musculares como consequência do espessamento da camada íntima dessas artérias. A patogenia da aterosclerose se inicia, geralmente, com lesão endotelial e consequente aumento da permeabilidade vascular, adesão e migração de leucócitos para a camada íntima do vaso. Além disso, há acúmulo de lipoproteínas (principalmente LDL) na parede arterial, que são fagocitadas por macrófagos, formando os macrófagos espumosos. Por desencadear uma resposta inflamatória, a lesão também leva a uma adesão plaquetária e à liberação de mediadores por plaquetas, macrófagos e células da parede vascular que, quando ativados, induzem ao recrutamento de células musculares lisas para a íntima, onde sintetizam matriz extracelular principalmente colágeno (Sales et al., 2003; Robbins; Cotran, 2010; Xavier et al., 2013; De Castro e Oliveira, 2009; Dos Santos, 2008).

A aterosclerose apresenta, como principais fatores de risco, a dislipidemia (hiperlipidemia), a hipertensão arterial e o tabagismo. Um fator de risco de grande relevância e que terá maior enfoque no presente estudo é a dislipidemia, que consiste em um quadro clínico caracterizado por concentrações anormais de lipídios ou lipoproteínas no sangue, sendo um dos principais fatores que determinam o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Altas concentrações de triglicerídeos (TG), colesterol total (CT) e de sua fração LDL, associadas à diminuição nos valores de HDL, aumentam significativamente a probabilidade de ocorrer essas enfermidades. A hiperlipidemia pode ser ocasionada por consumo elevado de colesterol e gorduras saturadas e insaturadas na dieta, pela ingestão de certos medicamentos ou devido a fatores genéticos (Sales et al., 2003; Schulz, 2006; Robbins; Cotran, 2010; Xavier et al., 2013; Gregori et al., 2013).

A aterosclerose é a causa mais comum de morbimortalidade em todo o mundo, inclusive no Brasil (Robbins; Cotran, 2010; Matos et al., 2016).

O diagnóstico correto é importante para nortear o tratamento adequado, o qual pode evitar que a placa de ateroma oclua o lúmen do vaso, causando uma isquemia, e/ou que ela se rompa e forme um êmbolo, que pode obstruir o vaso distalmente à lesão ou causar trombose vascular aguda; além de impedir uma possível destruição da parede vascular subjacente que pode levar à formação de aneurisma, com ruptura e/ou trombose secundárias (Robbins; Cotran, 2010; Gustafson, 2010; Xavier et al., 2013; Ference et al., 2012).

A escolha adequada dos fármacos para o tratamento da aterosclerose e da dislipidemia é crucial, visto que uma interação medicamentosa pode tanto aumentar quanto diminuir o efeito de uma droga, por causar uma alteração nas enzimas do complexo citocromo P450, as quais são responsáveis pelo metabolismo de fase 1 e 2 dos fármacos. Essa escolha deve ser feita após análise do estado de saúde geral do indivíduo, com o intuito de prescrever o fármaco mais adequado de acordo com a dislipidemia apresentada, bem como as peculiaridades fisiológicas individuais de cada paciente (Katzung et al., 2010).

Nesse contexto, os fármacos hipolipemiantes devem não só reduzir os níveis de colesterol, mas também os eventos cardiovasculares fatais e não fatais, e, se possível, a taxa de mortalidade. Além da evidência de benefício clínico, a escolha dos hipolipemiantes deve considerar diversos fatores, como as comorbidades associadas do paciente, o perfil de efeitos adversos, a interação medicamentosa, a posologia e até mesmo o preço do fármaco no mercado (Katzung et al., 2010).

O presente trabalho faz uma revisão de literatura dos aspectos farmacológicos em relação aos mecanismos de ação das principais classes de fármacos utilizados no tratamento e/ou controle das dislipidemias.

METODOLOGIA

Realizou-se uma busca na literatura científica disponível nas bases de dados NCBI – PubMed, Scielo, Periódicos Capes e Science Direct, no período de 10 de setembro a 25 de janeiro de 2017, contemplando estudos publicados entre os anos de 2004 e 2016. Foram consultados artigos originais e de revisão sobre o tema, utilizando as palavras chaves: aterosclerose, dislipidemia, farmacologia da aterosclerose e dislipidemia. O tempo para análise dos artigos foi de quatro meses, e foram escolhidos os mais relevantes em relação ao tema.

CLASSES TERAPÊUTICAS

A escolha do tratamento farmacológico não deve levar em conta apenas o efeito sobre a dislipidemia, mas, sobretudo, o efeito sobre a morbimortalidade cardiovascular, que constitui o principal motivo pelo qual o medicamento é utilizado. As classes de medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento, assim como para a prevenção ou redução da aterosclerose, são os agentes hipolipemiantes como a Estatinas, Fibratos, Niacina, Resinas e inibidores da absorção intestinal de colesterol (Ezetimiba) (Schulz, 2006; Dos Santos et al., 2008; Gregori et al., 2013). O efeito de cada uma dessas classes de medicamento sobre o perfil lipídico é apresentado na Tabela 1.

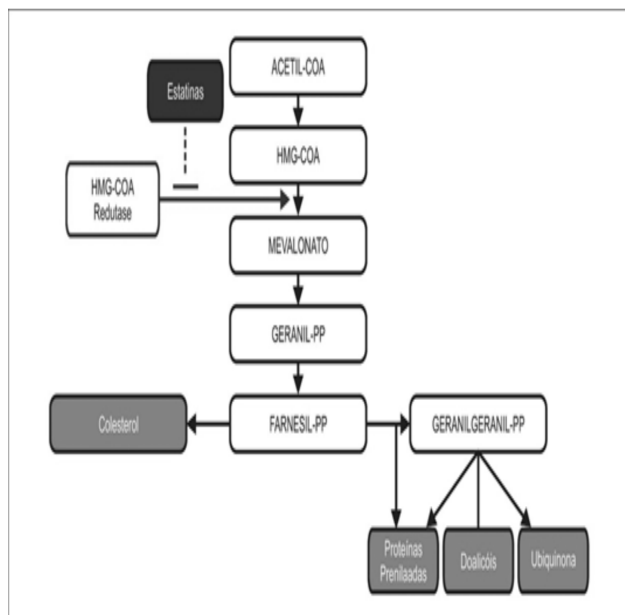
Tabela 1: Efeito dos fármacos sobre o perfil lipídico

Classe do fármaco	Níveis de LDL	Níveis de TG	Níveis de HDL
Estatinas	- 20 a 60%	- 10 a 25%	+ 5 a 15%
Fibratos	- 5 a 20%	- 20 a 55%	+ 10 a 25%
Niacina	- 5 a 25%	- 20 a 50%	+ 15 a 35%
Ezetimiba	- 20%	- 10%	-
Resinas	- 15 a 30%	+ 0 a 20%	+ 3 a 5%

ESTATINAS

As estatinas são inibidores competitivos da HMG-CoA Redutase, e assim inibem a conversão de HMG-CoA em ácido mevalônico, etapa limitante da biossíntese de colesterol (**Figura 1**), levando à redução dos níveis plasmáticos de LDL, pelo aumento de receptores dessa lipoproteína no fígado. São úteis separadamente ou com resina, niacina e ezetimiba na redução dos níveis de LDL, não sendo recomendadas para mulheres com hiperlipidemia, grávidas, em lactação ou passíveis de engravidar. Como a síntese de colesterol é maior no período noturno, o medicamento deve ser administrado à noite, se for utilizada uma dose única ao dia. Ao dobrar a dose da estatina, observa-se uma redução dos níveis de LDL de somente 6%, não o dobro, como poderia ser esperado. A chamada “Regra dos 6” é de fundamental importância para o manejo farmacoterapêutico adequado, visto que a redução dos riscos cardiovascular é proporcional à diminuição dos níveis de LDL (Schulz, 2006; Xavier et al., 2013; Dos Santos et al., 2008).

Figura 1: Efeito das estatinas sobre o metabolismo do colesterol



Fonte: BONFIM, 2015.

São os fármacos de primeira escolha no tratamento da hipercolesterolemia, cujo poder hipolipemiante varia conforme a estatina escolhida entre os diversos fármacos da classe, como Sinvastatina, Atorvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Rosuvastatina. Algumas possuem uma alta seletividade em relação à atuação, principalmente como decorrência de características como a lipossolubilidade, atuando principalmente no tecido hepático, cujo sistema especial de transporte permite sua incorporação ao fígado para ser metabolizada, com ampla mudança tanto no seu sítio metabólico, como desenvolvimento de metabólitos ativos, até sua eliminação pela bile.

As aplicações clínicas incluem doença vascular aterosclerótica (prevenção primária e secundária) e síndromes coronarianas agudas. As estatinas interagem com a varfarina, aumentando seu efeito anticoagulante com risco aumentado de ocorrência de rabdomiólise, e com o verapamil, causando um aumento dos níveis plasmáticos da estatina e da ocorrência de reações adversas. Entretanto, no geral, são fármacos extremamente seguros. Os principais receios são a miotoxicidade e a hepatotoxicidade; outros efeitos colaterais são mais raros e com menor importância clínica (Katzung et al., 2010; Bonfim et al., 2015; Vargas, 2013).

FIBRATOS

Os fibratos atuam como ligantes do receptor de transcrição nuclear PPAR- α e atuam diminuindo a expressão de apo C-III e aumentando a expressão de apo A-I, apo A-II e lipoproteína lipase, essa última responsável por degradar os triglicerídeos dos quilomícrons e VLDL à ácido graxo e glicerol. Aumentam também a oxidação desses ácidos graxos no fígado e músculos estriados. São úteis nas hipertrigliceridemias: quanto maiores os níveis basais de triglicérides, mais pronunciado é o efeito dos Fibratos, sobretudo nos casos em que predominantemente

os níveis de VLDL se encontram elevados e nas disbetalipoproteinemias. Essa classe terapêutica, interage com as estatinas, aumentando sua toxicidade. Com isso, podem ocasionar miopatia e rabdomiólise. Outra interação relevante é o fato de potencializarem o efeito dos anticoagulantes orais, cujas doses devem ser ajustadas adequadamente ou podem ocasionar risco de sangramento ou hemorragias fatais (Schulz, 2006; Xavier et al., 2013).

Porém, assim como as estatinas, são seguros e bem tolerados. Os principais efeitos adversos relatados são intolerância gastrointestinal, cefaleia, diminuição da libido, perturbação do sono e leucopenia. Sendo relevante levar em consideração o risco de rabdomiólise, principalmente se for feita a associação da genfibrozila com alguns tipos de estatinas. Entretanto, de maneira geral, a miopatia secundária ao uso separado de Fibratos é incomum, devendo, por isso, ser levada em conta apenas quando estes são usados em associação às estatinas. E, por fim, apresentam eliminação renal, logo requerem ajuste da dose em caso de insuficiência renal (Xavier, 2005; Dos Santos et al., 2008; Katzung et al., 2010).

NIACINAS

Também chamados de niacina ou vitamina B3, ligam-se a um receptor de membrana plasmática para o ácido niacínico que está acoplado a uma proteína Gi (inibitória), denominado HM74A ou GPR109A em humanos e PUMA-G em camundongos, cuja ativação causa inibição da adenilatociclase, provoca a queda no teor de AMPc e consequente redução na fosforilação da proteína quinase A (PKA). Isso provoca a inibição de lipases intracelulares, causando redução da hidrólise de triacilgliceróis no tecido adiposo, resultando na redução da quantidade de ácidos graxos não esterificados plasmáticos com concomitante redução na síntese de VLDL, LDL e Lipoproteína a e aumento na síntese de HDL. Além disso, a redução de ácidos graxos livres circulantes intervém com a

atividade da proteína transferidora de éster de colesterol, modulando negativamente a proteína inibidora da transferência de lipídios. Isso permite que a LDL participe mais ativamente na transferência de ésteres de colesterol para HDL. São usadas no tratamento de pacientes com níveis elevados de VLDL, LDL e Lp(a) e baixos níveis de HDL. Interação com as estatinas podendo causar rabdomiólise (Schulz, 2006; Xavier et al., 2013).

Apresenta duas formas farmacêuticas, uma de liberação imediata (relacionada com alta incidência de efeitos adversos) e outra de liberação prolongada (mais bem tolerada, porém com maior ocorrência de hepatotoxicidade). Com isso, a formulação de liberação intermediária é mais segura. Os efeitos adversos mais comumente observados são rubor facial e distúrbios gastrointestinais. Podem causar ainda o aumento da glicemia e uricemia, entretanto esses efeitos são pouco relevantes na clínica. Porém, quando presentes, sobretudo em pacientes diabéticos ou renais crônicos, devem ser monitorados. Em caso de risco pronunciado de hepatotoxicidade, como no uso de formas de liberação intermediária, é recomendada a realização de monitoração periódica das enzimas hepáticas (Katzung et al., 2010; Maria e Moreira, 2011).

RESINAS

As resinas se ligam aos ácidos biliares no trato gastrointestinal e, desse modo, impedem sua reabsorção. Com isso, o fígado necessita de utilizar maior quantidade de colesterol para a síntese desses ácidos, o que gera diminuição dos níveis plasmáticos de LDL. São úteis no tratamento de hipercolesterolemia primária, cuja dose máxima pode diminuir o LDL e o colesterol em até 20%. Devido a sua baixa tolerabilidade, são atualmente fármacos de segunda linha no tratamento da hipercolesterolemia. Porém, dada sua segurança, representam a primeira opção para menores de 8 anos e para mulheres durante o período reprodutivo sem método anticoncepcional efetivo, tendo em vista que a maior parte dos medicamentos utilizados

para o tratamento das dislipidemias são contraindicados na gestação. Outra aplicação não relacionada às dislipidemias é o uso para toxicidade digitálica e para aliviar o prurido em pacientes com acúmulo de sais biliares e colestase (Katzung et al., 2010; Mosca et al., 2011; Menti et al., 2016).

INIBIDORES DA ABSORÇÃO DE COLESTEROL (EZETIMIBA)

Reduzem a absorção do colesterol através da inibição do transporte deste por enzimas transportadoras específicas presentes nos enterócitos. A ezetimiba é rapidamente captada pelas células intestinais após administração por via oral quando passa pelo processo de glucuronidação na parede intestinal, dando origem a um metabolito farmacologicamente ativo. Dessa forma, ela é absorvida, atingindo níveis sanguíneos máximos em até 1 hora; depois disso, é capturada pelo fígado e retorna ao intestino pela circulação entero-hepática, onde vai permanecer na borda dos enterócitos, impedindo a absorção dos esteróis. Seu principal efeito consiste na redução dos níveis de LDL. São usados na hipercolesterolemia primária, em que se elevam os níveis de HDL e se reduzem os de LDL. Interação com as estatinas, podendo aumentar o risco de miopatias e transaminases séricas, com a varfarina (aumentando o tempo de protrombina) e com o fenofibrato (aumentando a concentração dos inibidores e o risco de coledite) (Araújo et al., 2005; Katzung et al., 2010; Mosca et al., 2011; Menti et al., 2016).

CONCLUSÃO

O conhecimento do mecanismo de ação das classes farmacológicas utilizadas no tratamento da aterosclerose de etiologia dislipidêmica deve ser levado em conta na hora

de sua prescrição, visando evitar interações medicamentosas prejudiciais, bem como garantir que a terapia farmacológica seja adequada, buscando a melhor estratégia terapêutica.

REFERÊNCIAS

Araújo RG, Filho AC, Chagas ACP. Ezetimiba – farmacocinética e terapêutica. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 85:20-24, 2005.

Bonfim MR, Oliveira ASB, Amaral, SL, Monteiro HL. Tratamento das dislipidemias com estatinas e exercícios físicos: evidências recentes das respostas musculares. ArqBrasCardiol., 104(4):324-332, 2015.

Castro PSG de; Oliveira FLC. Prevention of atherosclerosis and drug treatment of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents. Jornal de Pediatria, 85(1):6-14, 2009.

Farmacologia Básica e Clínica. Katzung BG. Editora Guanabara Koogan, 10. ed. 2010.

Ference BA et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. J Am Coll Cardiol.;60(25):2631-9, 2012.

Gregori F, Ziulkoski AL, Andrighetti LH., Lourenço ED., Perassolo MS. Acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes dislipidêmicos de um lar de idosos da cidade de Novo Hamburgo-RS. Rev. BRas. Geriatr. Gerontol., Rio de Janeiro, 2013; 16(1):171-180.

Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. J AtherosclerThromb.; 17(4):332-41, 2010.

Maria CAB. Moreira RA. A intrigante bioquímica da niacina – uma revisão crítica Quim. Nova, 2011, 34(10): 1739-1752.

Matos LS et al. Gênese da aterosclerose em crianças e adolescentes: artigo de revisão. ConnectionLine, 2016, 14.

Menti et al. Marcadores Precoces de doença aterosclerótica em indivíduos com excesso de peso e dislipidemia. Arq. Bras. Cardiol.; 106(6):457-463, 2016.

Mosca L et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular-disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association, Circulation;123(11): 1243-62, 2011.

Robbins & Cotran. Patologia: Bases patológicas das

doenças. 8. ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2010. 1458 p.

Sales RL, Peluzio MCG, Costa NMB. Lipoproteínas: uma revisão do seu metabolismo e envolvimento com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. *Nutrire: Rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.= J. Brazilian Soc. Food Nutr.*, São Paulo, SP,25:71-86, jun. 2003.

Santos MG dos et al. Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. *Arq. Bras. Cardiol.*, 90(4):301-308, 2008.

Schulz I. Tratamento das dislipidemias – como e quando indicar a combinação de medicamentos hipolipemiantes. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, abr. 2006, 50:2.

Vargas TC., Limberger JB. Tratamento farmacológico com estatinas: uma revisão sistemática. *Disciplinar um Scientia. Série: Ciências da Saúde*, Santa Maria, 14(2):175-187, 2013.

Xavier, HT. Farmacologia do fibratos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 85, Suplemento :15-16, 2005.

Xavier HT et al. V Diretriz Brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arquivosbrasileiros de cardiologia*, 101(4):1-20, 2013.